

Philipps



Universität
Marburg

Dissertationsschrift zur Erlangung des
akademischen Grades des Doctorum rerum naturalium
(Dr. rer. nat.)

Die dopaminerge Verankerung der Extraversion: Mechanismen und EEG-Indikatoren

dem Fachbereich Psychologie
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Mira-Lynn Chavanon
aus Erbach im Odenwald

Marburg an der Lahn, Mai 2011

Am Fachbereich Psychologie der Philipps-Universität Marburg als Dissertation am
06.07. 2011 angenommen.

Erstgutachter: Prof. Dr. G. Stemmler

Zweitgutachter: Prof. Dr. Dr. M. Peper

Tag der mündlichen Prüfung: 08.07.2011

Ein großes **Danke** an

Prof. Dr. Gerhard Stemmler
Dr. Jan Wacker
Prof. Dr. Martin Peper

Jens Pfeiffer
Karen Chavanon
Gunnar Schneider
Tina-Lis Chavanon
Erik Müller
Anna Nitsche
Gundula Hähling

und
alle freiwilligen Teilnehmer!

Für Elisabeth und Günther Klinkusch in Liebe und Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

0	Zusammenfassungen	7
0.1	Abstract	8
0.2	Zusammenfassung	11
1	Theoretischer Hintergrund	15
1.1	Einleitung	16
1.2	Dopaminerge Grundlagen	19
1.2.1	Bioynthese, Speicherung, Exocytose und Katabolismus	19
1.2.2	Dopaminerge Projektionssysteme und Rezeptoren	23
1.2.3	Pharmakologische Beeinflussung dopaminerger Aktivität	26
1.3	Dopaminerg modulierte Persönlichkeitseigenschaften	28
1.3.1	Jeffrey Allan Gray: The Reinforcement Sensitivity Theory	28
1.3.2	Richard A. Depue: Neurobiologische Theorie der Extraversion	31
1.4	Dopaminerge Extraversion - Synopsis und Empirie	36
1.4.1	Synopsis	36
1.4.2	Forschungsstand	37
2	Korrelate dopaminerger Aktivität im Kontext der Extraversion	44
2.1	Arbeitsgedächtnis	45
2.1.1	Arbeitsgedächtnis und Dopamin: Modelle und Befunde	45
2.1.2	Arbeitsgedächtnis und Extraversion	51
2.1.3	Überblick Manuskript I	54
2.2	Korrelate auf der Ebene der Gehirnaktivität	55
2.2.1	Elektrocorticale Indikatoren im Ruhe-EEG	55
2.2.2	Neuroanatomische Korrelate der Extraversion	58
2.2.3	Überblick Manuskript II	64
2.2.4	Mechanismen paradoxer dopaminerger Effekte	64
2.2.5	Überblick Manuskript III	70
3	Manuskript I	72
3.1	Introduction	73
3.2	Method	79
3.3	Results	86
3.4	Discussion	93
4	Manuskript II	109
4.1	Introduction	110
4.2	Method	114
4.3	Results	119
4.4	Discussion	126
5	Manuskript III	142
5.1	Introduction	143

5.2	Methods	145
5.3	Results	151
5.4	Discussion	156
6	Gesamtdiskussion	164
<hr/>		
6.1	Übersicht	165
6.2	Posteriore vs. anteriore Aktivität als biologischer Indikator dopaminerger Aktivität	165
6.3	Funktionale Bedeutung	168
6.4	Reinterpretation der Ergebnisse Manuskript 1	170
6.5	Forschungsausblick	171
7	Literatur	176
<hr/>		
8	Anhang	191

0 ZUSAMMENFASSUNGEN

Englische und deutsche Zusammenfassung der vorliegenden Arbeit

0.1 ABSTRACT

In their psychobiological theory Depue and Collins (1999) linked the agency facet of Extraversion (i.e. assertiveness, dominance, ambition, positive emotionality) to functional properties of the mesocorticolimbic dopamine system, creating individual differences in incentive motivation, positive emotion and cognitive - behavioral flexibility. Although this theory is highly cited, there is still a lack of data probing the main assumptions of this theory. A lack of economic and noninvasive psychophysiological indices and well-established behavioral measures sensitive to both extraversion and manipulations of dopaminergic activity largely contributed to this situation. However, a recent pharmacological study by Wacker, Chavanon and Stemmler (2006) identified posterior versus frontal theta activity (4-8 Hz) in the resting electroencephalogram (EEG) as a possible biological marker for agentic extraversion, which was also sensitive to pharmacological manipulation of central dopamine activity using the selective D2-antagonist Sulpiride (200 mg). Under placebo highly extraverted individuals displayed more posterior vs. anterior theta than introverts, and this was completely reversed under Sulpiride. Besides this promising EEG marker, several lines of research pointed to the possibility that individual differences in working memory functioning and extraversion might be related due to partially overlapping dopaminergic neurobiology. The latter would support Depue's multilevel approach that the dopaminergic basis of agentic extraversion is reflected in physiology, motivation, emotion, cognition and behavior. The present thesis shed light on working memory functioning (study 1) and posterior vs. anterior theta activity (studies 2 and 3).

Study 1 aimed at probing the cognitive - behavioral flexibility aspects associated with the concept of agentic extraversion, by pointing to the possible dopaminergic link between agentic Extraversion and working memory functioning. To put this idea to an initial test, the study randomly assigned forty male participants – either extremely high or extremely low in agentic extraversion – to one of two substance groups (placebo vs. 200 mg Sulpiride; double-blind). Participants completed four load-graded working memory tasks (n-back tasks varying load from 0-back up to 3-back) during which anterior vs. posterior EEG activity in the Alpha 1 band (8--10.25 Hz) and reaction times to highly interfering

distractors were assessed. We expected extraversion-related differences in the load-responsivity pattern to be reversed by Sulpiride, and the Alpha 1 anterior-posterior measure and the reaction times actually displayed this reversal. However, in contrast to our expectation the EEG effect was largely due to parietal instead of frontal sites. Although leaving several questions unanswered, the present results (a) provide support to the proposal of a dopaminergic basis for agentic extraversion and the suggestion of a dopaminergic link between agentic extraversion and working memory and furthermore (b) suggest that especially traits presumably associated with brain dopamine like agentic extraversion need to be considered as moderators in neuropharmacological research on working memory functioning.

Study 2 focused on the posterior versus frontal theta activity in the resting EEG as a possible biological marker for the dopaminergic aspects of agentic extraversion. Although this index seems to be consistently related to agentic extraversion the neural sources remained still unanswered. Neuroimaging and EEG research both point to the anterior cingulate cortex (ACC) as a neurophysiological correlate of extraversion and frontal midline theta. Thus, it seemed reasonable to hypothesize that posterior versus anterior EEG theta is at least partly based on ACC theta activity. In order to test this hypothesis resting EEG of 78 healthy, male participants extremely high or low in agentic extraversion was submitted to the low-resolution electromagnetic tomography algorithm. We localized the sources of extraversion-dependent intracerebral theta activity within rostral subdivisions of the ACC. The posterior versus anterior index and theta current density within the rostral ACC were significantly correlated ($r = -.52$) and both displayed high retest stability across 5 hours and were associated with traits from the extraversion spectrum. Besides the fact that the ACC is a major recipient of midbrain dopaminergic projections and therefore fits well with Depue's conceptualization of agentic extraversion, especially the rostral portion is a major hub within the so called default or resting state network. Referring to this account, we proposed that less - presumably inhibitory- theta activity in the rACC in high agentic extraverted indicates more optimistic future-oriented and self-referential mentation.

Study 3 aimed to replicate and extend our work on the posterior vs. anterior theta index by specifying the mechanisms underlying extraversion-dependent

reversal effects observed for Sulpiride (see Wacker et al., 2006 above). Three possible mechanisms were identified and probed: (1) inverted U-shaped model, (2) individual differences in time courses of drug effects, and (3) individual differences in pre- versus postsynaptic receptor effects. To this end, we measured the EEG intermittently for about five hours in 80 healthy male volunteers extremely high or low in agentic extraversion who had received either placebo or 50 mg, 200 mg, or 400 mg Sulpiride. Conceptually replicating our earlier findings, we again observed (1) more posterior (versus anterior) theta activity in individuals high versus low in aE under placebo, and (2) aE-related differences in drug-induced changes under Sulpiride. The latter findings support a model postulating stronger post- versus presynaptic receptor effects in individuals high in agentic extraversion compared to those scoring low in agentic extraversion.

Overall, the present thesis support the idea that agentic extraversion is based on brain dopamine and especially qualifies the posterior vs. anterior theta as a reliable, dose-sensitive and direct indicator of D2 dopaminergic functioning. This simple measure mirrors -at least partly - the functions associated with rostral ACC theta activity and is sensitive to both, pre- and postsynaptic effects of Sulpiride. Based on study 3, differential responsivity to D2-pre- and postsynaptic drug effects might be the key to paradoxical effects yielded with Sulpiride in agentic extraversion. Examples for application in different areas of research including personality psychology, cognitive neuroscience and clinical psychology are provided.

0.2 ZUSAMMENFASSUNG

In der neuropsychobiologischen Theorie der Extraversion postulieren Depue und Collins (1999), dass die agentische Facette der Extraversion (i.e. Durchsetzungsvermögen, positive Emotionalität, Ehrgeiz, Dominanz) mit funktionalen Eigenschaften des mesocorticolimbischen Dopaminsystems zusammenhängt und dies zu beobachtbaren interindividuellen Unterschieden in Anreizmotivation, positiv-gefärbten emotionalen Erleben und kognitiv-behavioraler Flexibilität führt. Obwohl diese Theorie oft zitiert und als Erklärung für empirische Befunde herangezogen wird, fehlt es im Humanbereich dennoch an Studien, die die Kernannahmen der Theorie prüfen. Dies ist zu großem Maß der Tatsache geschuldet, dass ökonomische, non-invasive physiologische sowie behaviorale Maße fehlen, die sowohl sensitiv für Extraversion als auch für pharmakologische Manipulationen der dopaminergen Aktivität sind. Eine kürzlich erschienene pharmakologische Studie von Wacker, Chavanon und Stemmler (2006) ging dieses Problem an und fand, dass im Elektroenzephalogramm (EEG) die posteriore vs. anteriore Theta-Aktivität (4 – 8 Hz), die unter Ruhebedingungen aufgezeichnet wurde, sowohl sensitiv für Unterschiede zwischen hoch und niedrig Extravertierten als auch sensitiv für den selektiven D2-Rezeptor-Antagonisten Sulpirid war. Während hoch Extravertierte unter Placebo-Gabe eine stärker posterior gelagerte Theta-Aktivität als Introvertierte aufwiesen, zeigte sich nach der Einnahme von Sulpirid ein genau umgekehrtes Befundmuster. Neben diesem viel versprechenden EEG-Marker, gibt es Forschungsbefunde, die darauf hinweisen, dass auf der kognitiv-behavioralen Ebene das Arbeitsgedächtnis – aufgrund einer Überlappung der neurobiologischen Verankerung im dopaminergen System – ein mögliches Korrelat der agentischen Extraversion sein könnte. Dies wäre ein wichtiger unterstützender Hinweis für Depues Multilevel-Ansatz der agentischen Extraversion, die sich, wie bereits erwähnt, sowohl in Physiologie, Motivation, Emotion, Kognition und Verhalten widerspiegeln sollte. Die vorliegende Dissertation betrachtet nur zwei dieser Ebenen, erstens das Arbeitsgedächtnis (Studie 1) und den möglichen dopaminergen Indikator posteriore vs. anteriore Theta-Aktivität (Studien 2 und 3).

Studie 1 zielte darauf ab, die postulierte kognitiv-behaviorale Flexibilität der agentischen Extraversion zu prüfen. Aufgrund der empirischen Forschung wurde

hierbei das Konzept des Arbeitsgedächtnisses aufgrund seiner überlappenden dopaminergen Neurobiologie ausgewählt. Geprüft wurde dies in einer Studie, in der 40 männliche Probanden, die entweder extrem hohe oder niedrige Werte in agentischer Extraversion aufwiesen, einer von zwei Substanzbedingungen zugeordnet wurden (Placebo vs. 200 mg Sulpirid, doppelblind). Nach der Substanzeinnahme bearbeiteten die Probanden vier in der Belastung des Arbeitsgedächtnisses abgestufte Aufgaben (n-back-Aufgabe mit den Stufen 0-back bis 3-back). Während der Aufgabenbearbeitung wurde die EEG Aktivität im unteren Alpha-Band (8 – 10.25 Hz) sowie die Reaktionszeiten für hoch interferierende Distraktoren aufgezeichnet. Wie erwartet zeigten sich extraversionsbasierte Unterschiede für das Muster der belastungsabhängigen anterioren vs. posterioren Alpha-Aktivität und die Reaktionszeiten, die durch die Einnahme von Sulpirid umgekehrt wurden. Entgegen der Erwartung war dies im EEG jedoch nicht auf frontale, sondern auf parietale Elektroden zurückzuführen. Trotzdem, dass einige Fragen in der Studie unbeantwortet bleiben mussten, so konnte doch festgehalten werden, dass (1) dopaminerge Manipulationen sensitiv für agentische Extraversion sind und eine dopaminerge Verbindung zwischen agentischer Extraversion und Arbeitsgedächtnis besteht. Desweiteren (2) sprechen die Befunde dafür, dass bei der neuropharmakologischen Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses ein Augenmerk auf mögliche Moderatoren gelegt werden muss, die mit Unterschieden in der basalen dopaminergen Aktivität in Verbindung stehen.

Studie 2 betrachtete die posteriore vs. anteriore Theta-Aktivität genauer. Obwohl dieses Maß robust und konsistent Assoziationen mit agentischer Extraversion aufweist, sind bisher die neuralen Quellen unbekannt. Aufgrund von Imaging und EEG-Studien scheint insbesondere der anteriore cinguläre Cortex (ACC) als mögliches neurophysiologisches Korrelat der Extraversion und Substrat der frontalen Mittellinien-Theta-Aktivität in Frage zu kommen. Zur Prüfung dieser Hypothese wurde das Ruhe-EEG bei 78 männlichen Probanden, die entweder hoch oder niedrig agentisch extravertiert waren, erhoben und mittels des Low-Resolution Electromagnetic Tomography Algorithmus ausgewertet. Unterschiede zwischen hoch und niedrig Extravertierten in der intrazerebralen Theta-Aktivität wurden innerhalb des rostralen ACCs lokalisiert. Der posteriore vs. anteriore Theta-Index korreliert zu $r = -.52$ mit der Theta-Aktivität im rostralen ACC und beide Maße

wiesen eine hohe Stabilität über 5 Stunden hinweg auf sowie bedeutsame Assoziationen mit Traits des Extraversionsspektrums. Neben der Tatsache, dass das ACC aufgrund seiner hohen dopaminergen Innervation sehr gut in die Depue'sche Konzeptionalisierung der agentischen Extraversion passt, ist das rostrale ACC auch ein Hauptknotenpunkt im sogenannten Default Network. Unter Bezugnahme auf diesen Ansatz wurde postuliert, dass die bei hoch agentisch Extravertierten beobachtete geringere Theta-Aktivität im ACC vermutlich inhibitorisch aufzufassen ist und eine größere Aktivität im Default Network indiziert. Dies geht bei Extravertierten wahrscheinlich mit einem ausgeprägteren Vorstellen und Antizipieren positiver, selbstbezogener und selbst-relevanter Ereignisse einher.

Studie 3 beschäftigte sich mit der Replikation und Erweiterung der bisherigen Arbeiten zur posterioren vs. anterioren Theta-Aktivität. Insbesondere ging diese Studie der Frage nach, welche Mechanismen den extraversionsabhängigen unterschiedlichen dopaminergen Substanzeffekten zugrunde liegen, die z.B. im Rahmen der Studie von Wacker et al. (2006) zu beobachten waren. Drei mögliche Mechanismen wurden identifiziert und in einer Studie gegeneinander geprüft: (1) eine umgekehrt U-förmiges Dosis-Wirkungs-Modell, (2) individuelle Unterschiede in den Zeitverläufen von Substanzeffekten und (3) individuelle Unterschiede in der Responsivität auf prä- vs. postsynaptische Substanzeffekte.

Um diese unterschiedlichen Mechanismen gegeneinander abwägen zu können, wurden 80 hoch vs. niedrig extravertierte, männliche Probanden in einer randomisierten, doppelblinden Versuchsanordnung einer von vier Substanzbedingungen zugeordnet (Placebo, 50, 200, 400 mg Sulpirid). Nach Einnahme der Substanzen wurde über einen Zeitraum von 4.5 Stunden alle 30 Minuten das Ruhe-EEG abgeleitet. Neben der erfolgreichen Replikation der Befunde von Wacker et al. (2006) zeigten die Analysen, dass die zeit- und dosis-abhängigen Verläufe nur mit einem Modell differentieller prä- vs. postsynaptischer Reaktivität erklärt werden, wobei hoch Extravertierte Anzeichen einer postsynaptischen und niedrig Extravertierte einer präsynaptischen Sulpirid-Wirkung im posterioren vs. anterioren Theta-Index aufwiesen.

Insgesamt kann die vorliegende Dissertation eine Vielzahl unterstützender Belege für die Annahme einer dopaminerg-basierten agentischen Extraversion vorlegen sowie die posteriore vs. anteriore Theta-Aktivität als einen reliablen, dosis-sensitiven und direkten biologischen Indikator der Dopamin-D2-Aktivität validieren. Dieses einfache und ökonomisch zu erhebende Maß spiegelt – zumindest teilweise – die Funktionen der rostralen ACC generierten Theta-Aktivität wider und ist sowohl sensitiv für die prä- als auch die postsynaptischen Effekte von Sulpirid. Wie Studie 3 zeigen konnte, sind die paradoxen Effekte einer Sulpirid-Gabe auf eine differentielle Reaktivität prä- und postsynaptischer Rezeptoren bei niedrig und hoch Extravertierten zurückzuführen. Beispiele für die vielfältigen Implikationen und Anwendungen der Befunde für die Bereiche Persönlichkeitsforschung, kognitiven Neurowissenschaften und klinische Psychologie werden gegeben.

1 THEORETISCHER HINTERGRUND

Zentrale Grundlagen und theoretische Modelle der vorliegenden Arbeit

1.1 EINLEITUNG

Cattell stellte einst fest: *"Mit der Persönlichkeit ist es wie mit der Liebe: jedermann weiß, dass es sie gibt, aber niemand weiß, was sie ist."* (Cattell, 1973, p. 41). Fordert man Menschen auf, den Begriff "Persönlichkeit" zu definieren, dann erhält man - wie von Cattell formuliert - meist vage Antworten. Auf die Frage, wie man sich selbst oder seinen besten Freund beschreiben würde, sind jedoch Aussagen, die man so oder so ähnlich auch in einem der gängigen wissenschaftlichen Fragebogen wieder finden kann, typisch: "Ich bin eine Frohnatur" oder "Er ist eher zurückhaltend und scheut es, auf andere Menschen zuzugehen". Die Vorstellungen darüber, was Persönlichkeit ist und wie man sie erkennt, sind Bestandteile unserer Laienpsychologie. Pervin und Cervone (2010, p. 3) bringen dies wie folgt auf den Punkt: *"Personality needs no introduction. You already know, and can describe in detail, a great many personalities. You have ideas about what makes people tick and how people differ from one another. You use these ideas to understand events, to predict future events, and to help your friends handle the stresses, bumps, and bruises of life. You already possess, and use, your own theory of personality"*. Die Tatsache, dass jeder Mensch eine Laientheorie der Persönlichkeit für seinen Alltag nutzt, und sich dies auch in der Sprache widerspiegelt, hat sich die wissenschaftliche Persönlichkeitspsychologie zu Nutze gemacht, um basale Dimensionen der Persönlichkeit zu identifizieren. Die wohl bekannteste der lexikalisch gewonnenen Taxonomien ist das Fünf-Faktoren-Modell (Costa & McCrae, 1992), welches Extraversion, Neurotizismus, Verträglichkeit, Gewissenhaftigkeit und Offenheit für Erfahrungen als globale Dimensionen zur Beschreibung von Personen zur Verfügung stellt. Dieses Modell wurde aus den unterschiedlichsten Gründen und Perspektiven kritisiert (Eysenck, 1992; Zuckerman, 1992). Einer dieser Punkte beschäftigt sich damit, dass nur eine der zentralen Fragen der Persönlichkeitsforschung mit einem lexikalisch gewonnenen Modell beantwortet werden kann und zwar die, wie man Personen und ihr Wesen möglichst breit und universell gültig beschreiben kann. Die Frage nach dem Grund interindividueller Unterschiede wird hierbei nicht berücksichtigt: Warum fällt es X leichter als Y, sich über kleine Dinge zu freuen? Gerade diese Frage aber ist für die vorliegende Arbeit relevant. Traits werden hier im Allport'schen Sinne als "generalized neuropsychic systems" angesehen, die sich als *"cortical, subcortical,*

or postural dispositions having the capacity to gate or guide specific phasic reactions" (Allport, 1966, p. 3) äußern. Sie sind damit mehr als Sammelbegriffe oder gedankliche Konstrukte; sie stellen reale Entitäten mit Erklärungswert dar. Die bei Allport implizierte "Biologisierung" wird in der Persönlichkeitsforschung jedoch nicht mit Allport, sondern vor allem mit Hans Eysenck und seiner Pionier-Arbeit zur Beschreibung und neurobiologischen Verankerung der Eigenschaften Neurotizismus und Extraversion verbunden. Während Eysenck mit Verhaltensdaten, Elektroenzephalogramm und Substanzverabreichung im Humanexperiment versuchte, seine biologischen Annahmen zu prüfen, steht der heutigen Forschung ein bunter Strauß neurowissenschaftlicher Methoden zur Verfügung, so dass die biologische Persönlichkeitsforschung im Laufe der letzten 15 Jahre mehr zur "Personality Neuroscience" geworden ist (DeYoung & Gray, 2009). In der neurowissenschaftlichen Persönlichkeitsforschung kommen vor allem fünf methodische Ansätze zum Einsatz: 1) Neuroimaging (z.B. funktionale und strukturelle Magnetresonanztomographie, Positronen-Emissions-Tomographie), 2) Molekulargenetik, 3) neuroendokrine Challengetests, 4) pharmakologische Manipulationen und 5) Elektrophysiologie. Ziel dieser Forschungsrichtung ist es, den komplexen Phänotyp einer Persönlichkeitseigenschaft auf biologische Endophänotypen zurückzuführen und diese im Genotyp zu lokalisieren (DeYoung & Gray, 2009). Auch die Studien der vorliegenden Dissertation sind im Bereich der "Personality Neuroscience" anzusiedeln. Methodisch betrachtet stehen die spektralanalytischen Auswertungen des Elektroenzephalogramms (EEG) und die pharmakologische Manipulation des dopaminergen Systems im Vordergrund. Damit bedient sich die vorliegende Arbeit der Werkzeuge, die auch schon zu Eysencks Repertoire gehörten. Im Fokus steht aber nicht Extraversion so wie sie Eysenck auffasste, sondern die agentische Extraversion nach Depue. Neben der empirischen Prüfung der von Depue angenommenen dopaminergen Verankerung dieser Extraversionsfacette, ist das vorliegende Forschungsprogramm auch damit beschäftigt, weitere Belege und Validitätshinweise für das verwendete EEG-Maß - den sogenannten posterioren vs. anterioren Theta-Index - zu gewinnen und ihn als biologischen Marker für Extraversion zu etablieren. Darüber hinaus bietet die vorliegende Arbeit eine integrative theoretische Grundlage und darauf aufbauende Erklärungsmöglichkeiten für zentrale Befunde des bisherigen Forschungsprogramms. Dies spiegelt sich auch in der Struktur der vorliegenden Arbeit wider.

Da zwei der drei Manuskripte eine pharmakologische Manipulation mit dem selektiven D2-Rezeptorantagonisten Sulpirid vornehmen, wird im ersten Kapitel zunächst eine Einführung in die Grundlagen der dopaminergen Neurotransmission gegeben. Erst im Anschluss daran werden die Modelle von Gray und McNaughton (2000) und Depue und Collins (1999) vorgestellt, die den gemeinsamen Rahmen aller Studien darstellen. Im zweiten Kapitel werden dann Endophänotypen vorgestellt, die im Zusammenhang mit agentischer Extraversion bedeutsam erscheinen. Hierbei wird deutlich werden, dass die unter Ruhebedingungen gemessene posteriore vs. anteriore Topographie der Theta-Aktivität (4 – 8 Hz), wie von Wacker, Chavanon und Stemmler (2006) eingeführt, ein vielversprechendes Maß ist. Als zweites potentiell vielversprechendes Korrelat wird das Arbeitsgedächtnis vorgestellt. Die Kapitel 3 bis 5 enthalten die Publikationen und Manuskripte, die das Herz der vorliegenden Arbeit darstellen. Hierbei wird zunächst der Zusammenhang zwischen Arbeitsgedächtnis, Dopamin und Extraversion beleuchtet (Manuskript 1). Das darauffolgende Kapitel beschäftigt sich mit der posterioren vs. anterioren Theta-Aktivität und der Frage der Lokalisation der neuronalen Quelle dieses Maßes (Manuskript 2). Ferner wird in Manuskript 3 mit Hilfe der posterioren vs. anterioren Theta-Aktivität der Frage nachgegangen, welche Mechanismen paradoxen, dopaminergen Substanzwirkungen bei Extravertierten und Introvertierten zugrunde liegen. Abschließend widmet sich das Kapitel 6 der integrativen Diskussion der drei Publikationen.

Es sei an dieser Stelle abschließend angemerkt, dass, obgleich es für diese Arbeit gewählten biologisch-experimentellen Ansatzes, hier nicht davon ausgegangen wird, dass die Kenntnis neurobiologischer Korrelate von Persönlichkeitseigenschaften ausreichend ist, um Persönlichkeit umfassend zu beschreiben und abzubilden. Es stellt lediglich eine der Ebenen dar, die zur umfassenden Betrachtung der Persönlichkeit notwendig sind (vgl. DeYoung & Gray, 2009). Betrachtet man den Ansatz von McAdams und Pals (2006) so findet man dort mit den "characteristic adaptations" oder den integrierenden Lebensnarrativen weitere bedeutsame Ebenen der Persönlichkeit, die wie DeYoung und Gray (2009) festhalten, viel besser geeignet sind, die Einzigartigkeiten einer Persönlichkeit abzubilden, als es die Neurobiologie vermag.

1.2 DOPAMINERGE GRUNDLAGEN

Obwohl die biogenen Monoamine (Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin, Serotonin, Histamin) nur 20% der Transmittersubstanzen im Gehirn ausmachen, scheinen aber gerade diese weniger repräsentierten Substanzen von herausragender Bedeutung für die Modulation motorischer, emotionaler und kognitiver Funktionen zu sein, da sie diffus aus subcorticalen Regionen in das gesamte Vorderhirn projizieren (Birbaumer & Schmidt, 2006). So wird Dopamin (3,4-Dihydroxy-beta-phenylethylamin) zum Beispiel mit Anreizmotivation, Lernen, Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeitsfunktionen in Verbindung gebracht (Schwartz, 1997), welche ihrerseits als primäre Korrelate für die biopsychologische Persönlichkeitsforschung von besonderem Interesse sind (Brocke et al., 2005). Im folgenden Abschnitt werden Grundlagen zur Verteilung und Funktion von Dopamin (DA) und Dopaminrezeptoren im Zentralnervensystem (ZNS) erläutert (siehe Abbildung 1-1).

1.2.1 Bioynthese, Speicherung, Exocytose und Katabolismus

Dopamin wird strukturell durch einen Katecholring und eine Aminseitenkette gekennzeichnet, so dass es sowohl zu den Katecholaminen als auch zu den Monoaminen gezählt werden kann. Da die Monoamin-Biosynthese bei monoaminergen Neuronen in den Neuronterminalen stattfinden kann, sind die Orte der Synthese und der Freisetzung nahe beieinander, was zu einer vergleichsweise hohen Turnover-Rate führt (Ben-Jonathan & Hnasko, 2001). Ausgangsprodukt der zweischrittigen Dopamin-Biosynthese ist L-Tyrosin, welches hauptsächlich durch die Nahrung aufgenommen oder in geringem Maß körpereigen hergestellt wird. Durch Hydroxylierung mit Tyrosinhydroxylase wird L-Tyrosin in L-Dopa umgewandelt, welches durch die Abspaltung einer Carboxylgruppe mittels Dopa-Decarboxylase zu Dopamin wird. Bei dopaminergen Neuronen endet die Biosynthese an dieser Stelle. Über Dopamin- β -Hydroxylase und Phenylethanolamin-N-Methyltransferase kann Dopamin in Noradrenalin und Adrenalin umgewandelt werden. Damit ist Dopamin nicht nur ein eigenständiger Transmitter, sondern auch Präkursor der anderen Katecholamine, wobei die Verfügbarkeit der Tyrosinhydroxylase die Katecholamin-Produktion limitiert (Elsworth & Roth, 2007).

Synthetisiertes Dopamin wird in der Nervenendigung über vesikuläre Dopamintransporter (VMAT) in Speichervesikel aufgenommen. Bei Eintreffen eines adäquaten Nervenimpulses fusionieren diese Vesikel mit der präsynaptischen Zellmembran und setzen so Dopamin in den synaptischen Spalt frei (Exozytose). Dieses diffundiert vornehmlich in Richtung der postsynaptischen Rezeptoren und löst über Second-Messenger-Kaskaden inhibitorische oder exzitatorische Prozesse im postsynaptischen Neuron aus (Ben-Jonathan & Hnasko, 2001). Die Menge an freigesetztem Dopamin wird dabei von Dopamin-Autorezeptoren reguliert. Neben dieser klassischen Exozytose wird Dopamin vor allem auch aus sogenannten Varikositäten freigesetzt (siehe auch Abbildung 1-1; Exkurs 1), wobei die Signalübertragung über Volumentransmission stattfindet (Cragg, Nicholson, Kume-Kick, Tao, & Rice, 2001), bei der der Ausschüttungsort keine direkte Nähe zu postsynaptischen Strukturen haben muss (Cossette, Levesque, & Parent, 1999).

Exkurs 1: Volumentransmission und Varikositäten (Koch, 2006).

Unter Volumentransmission versteht man die Wirkung an Synapsen-fernen Strukturen. So können Transmitter nach Diffusion durch den extrazellulären Raum auch auf benachbarte Neurone wirken. Da hier die Diffusionsstrecken weiter sind (100 nm–1 µm) und die Diffusion durch neuronales Parenchym langsamer ist als durch den synaptischen Spalt (ca. 20 nm), setzt die Wirkung von Transmittern bei der Volumentransmission erst mit Verzögerungen im Sekundenbereich ein. Dopamin gehört ebenfalls zu den Transmittern, die über Volumentransmission ihre Ziele erreichen, und die zusätzlich aus speziellen Strukturen freigesetzt werden können (Koch, 2006). So kennt man bei dopaminergen Neuronen sogenannte Varikositäten, Verdickungen des Axons in gewissem Abstand von der klassischen synaptischen Endigung, aus denen Dopamin freigesetzt wird (Koch 2006). Varikositäten wurden zuerst im autonomen Nervensystem

beschrieben, kommen aber auch im ZNS vor. Nach Schwarting (1997) kann man zum Teil bis zu 250.000 solcher Varikositäten an nur einer dopaminergen Faser ausmachen und die Ausschüttung aus diesen speziellen Strukturen trägt mit bis zu 60-70 % (Schultz, 1998) maßgeblich zur dopaminergen Funktion bei. Das Phänomen der Volumen-transmission als wichtiger physiologischer Wirkmechanismus der chemischen Signal-übertragung ist für die Interpretation von pharmakologischen Verhaltensexperimenten und das Verständnis der Wirkung von Pharmaka wichtig. Die lokale Gabe von Substanzen durch Mikrokanülen im Tierexperiment, ebenso wie die Verfügbarkeit von Pharmaka, die systemisch verabreicht werden und aus den Blutgefäßen des Gehirns zu den Neuronen diffundieren, sollten im Sinne der Volumentransmission interpretiert werden (Zoli, Jansson, Sykova, Agnati, & Fuxe, 1999).

Dopaminerge Neurone weisen zudem zwei unterschiedliche Feuermuster auf, die von Grace (2000) auch als tonisch und phasisch beschrieben wurden. Die tonische Aktivität ist durch eine langsame Feuerrate zwischen 1 und 10 Hz gekennzeichnet, die ohne Reizapplikation vorliegt und vornehmlich aus den Varikositäten erfolgt. Dopamin wird in diesem Fall eher diffus und langsam in

extrazellulären Raum abgegeben und wirkt vornehmlich als Neuromodulator. Die phasische Aktivität ist abhängig von einem elektrischen Impuls (Aktionspotential z.B. durch einen Belohnungsreiz induziert) und führt zu einer kurzfristigen Erhöhung (Dauer < 200 ms) der Feuerungsrate auf ungefähr 20 Hz. Diese "bursts" entlassen Dopamin in den synaptischen Spalt, wo dieses gezielt an der postsynaptischen Übertragungszelle als Botenstoff wirkt (Grace, Floresco, Goto, & Lodge, 2007; Schwarting, 1997). Die tonische Aktivität trägt ferner über Feedback-Mechanismen, wie sie z.B. in Autorezeptoren realisiert sind, dazu bei, dass ein dopaminerges Neuron nicht nur die Aktivität ihrer Zielneurone, sondern auch die seiner Nachbar-Neurone zu modulieren vermag (Grace, 2000; Grace et al., 2007; Schwarting, 1997): Ein Anstieg der tonischen Aktivität (z.B. durch lang anhaltende phasische bursts, bei denen das freigesetzte Dopamin teilweise in den extrazellulären Raum entweicht) führt über eine Aktivierung präsynaptischer Autorezeptoren zur Inhibition der phasischen DA-Ausschüttung.

Terminiert wird die Aktivität von Dopamin im synaptischen Spalt durch die Wiederaufnahme (Reuptake) in die präsynaptische Nervenendigung oder durch enzymatischen Abbau (siehe Abbildung 1-1). Der Reuptake extrazellulären Dopamins wird hauptsächlich über transmembranäre Dopamintransporter (DAT) vermittelt (high-affinity neuronal reuptake, uptake1), die in der Membran dopaminerges Neurone fest lokalisiert sind. Die anschließende Rückspeicherung in Vesikel erfolgt über VMAT. Ein zweiter, weniger relevanter Weg der Wiederaufnahme wird durch Gliazellen (low-affinity reuptake, uptake 2) realisiert (Mannisto & Kaakkola, 1999). Der Abbau von Dopamin wird hauptsächlich über die zwei Enzyme Monoaminoxidase (MAO) und Catecholamin-O-Methyltransferase (COMT) gesteuert (siehe auch Abbildung 1-1). MAO ist vor allem in der äußeren mitochondrialen Membran von dopaminergen Neuronen und Astrozyten lokalisiert und liegt in zwei Isoformen vor (MAO-A, MAO-B), die sich in Bezug auf ihre Substratspezifität und ihre Sensitivität gegenüber irreversiblen, selektiven Inhibitoren unterscheiden. Das MAO-A ist primär in noradrenergen und dopaminergen Neuronen zu finden (intraneuronal), während MAO-B in serotonergen Neuronen und Gliazellen (intrazellulär) vorliegt.

Obwohl MAO meist als intrazelluläres-intraneurales Enzym begriffen wird, ist es durchaus auch extrazellulär vorhanden. Die COMT ist sowohl membrangebunden (Isoform COMT-MB) als auch frei bewegend im extrazellulären Raum (Isoform COMT-S) vorzufinden (Mannisto & Kaakkola, 1999). Als Metabolite des Abbaus durch MAO entsteht 3,4-Dihydroxyphenylacetaldehyd, welches dann durch Aldehyddehydrogenase zu DOPAC, 4-Dihydroxyphenylelessigsäure (DOPAC) umgebaut wird. DOPAC wird dann - durch COMT-vermittelt - zu Homovanillinsäure (HVA) methyliert (Elsworth & Roth, 2007). COMT hingegen reduziert Dopamin zu 3-Methoxytyramin (3-MT), das dann durch MAO und Aldehyddehydrogenase zu Homovanillinsäure (HVA) wird (Ben-Jonathan & Hnasko, 2001). Nicht wieder aufgenommenes Dopamin diffundiert in den extrazellulären Raum und kann so zu benachbarten Zellen und Rezeptoren gelangen (Volumentransmission; Cragg et al., 2001).

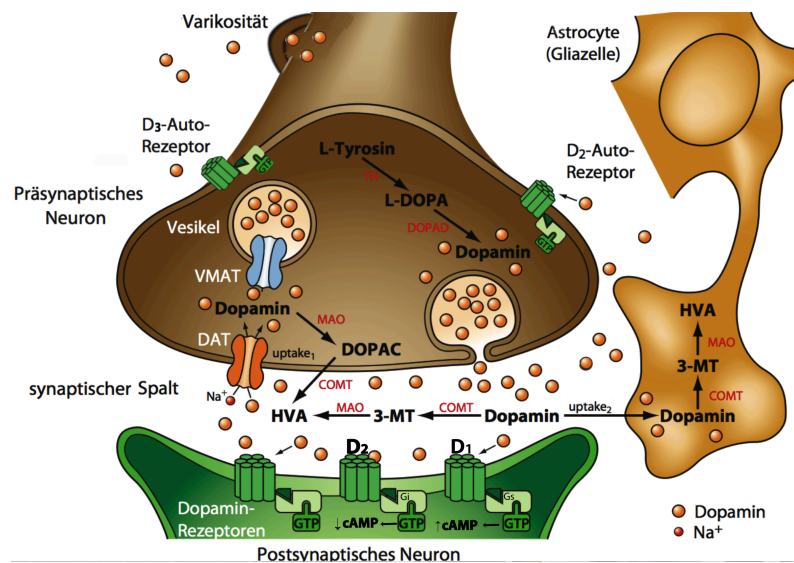


Abbildung 1-1: Dopamin: Synthese, Katabolismus und Neurotransmission (Giertler, 2003, p. 31). TH: Tyrosinhydroxylase; DOPAD: aromatische L-Aminosäuren-Decarboxylase; VMAT: vesikulärer Monoamin-transporter; DAT: Dopamin-Transporter; D1, D2, D3: DA-Rezeptoren; cAMP: zyklisches Adenosinmonophosphat; Na: Natrium; MAO: Monoaminooxidase; DOPAC: Dihydroxyphenylelessigsäure; COMT: Catechol-O-Methyltransferase; 3-MT: 3-Methoxytyramin; HVA: Homovanillinsäure; GTP = Guanosintriphosphat; Gi = inhibierendes GTP-bindendes Protein; Gs = stimulierendes GTP-bindendes Protein.

Der primäre Eliminierungsweg ist der Rücktransport. Dies trifft auch für weite Bereiche des Gehirns zu, nicht aber für den präfrontalen Cortex. Da insbesondere

im präfrontalen Cortex der DAT, der für den Reuptake verantwortlich ist, nur spärlich im Vergleich zu anderen Bereichen des Gehirns exprimiert wird (Sesack, Hawrylak, Matus, Guido, & Levey, 1998), erfolgt die dopaminerge Inaktivierung im präfrontalen Cortex maßgeblich über die abbauenden Enzyme, wobei dem COMT eine große Bedeutung zuteil wird (Bilder, Volavka, Lachman, & Grace, 2004). Karoum, Chrapusta und Egan (1994) vermerken hierzu, dass im präfrontalen Cortex circa 60% des Dopamin-Flux über COMT reguliert wird, während im Striatum nur ungefähr 15% mittels COMT eliminiert werden.

1.2.2 Dopaminerge Projektionssysteme und Rezeptoren

Dopaminerge Projektionssysteme

Das menschliche Gehirn besitzt rund ca. 200.000 dopaminerge Neurone, von denen sich ca. 75% im ventralen Mittelhirn befinden (Schwartz, 1997). Dort unterscheidet man drei Kernareale (A8-10), in denen dopaminerge Neurone lokalisiert sind: 1) die Area tegmentalis ventralis (VTA, A10) im ventromedialen Anteil des Mittelhirns, 2) die Substantia nigra pars compacta (SNc, A9) und Substantia nigra pars reticulata (SNr), sowie 3) die Area retrorubralis (RRA, A8). Außerhalb des Mittelhirns sind DA Neurone im Diencephalon (A11-A15), im Bulbus olfactorius (A16) und in der Retina (A17) lokalisiert (Bjorklund & Dunnett, 2007). Dopaminerge Neurone in VTA, SN und Hypothalamus sind Ursprungsgebiete für drei dopaminerge Projektionssysteme (Nieoullon, 2002): nigrostriatales, mesocortico-limbisches und tubero-infundibuläres Dopaminsystem (siehe Abbildung 1-2).

1.2.2.1 Rezeptoren

Dopaminrezeptoren (DA-Rezeptoren) gehören zu der Superfamilie der metabotropen, G-Protein gekoppelten Rezeptoren. Die synaptische Übertragung erfolgt an allen DA-Rezeptoren nach Second-Messenger-Kaskaden-Prinzip, was zur Folge hat, dass die dopaminerge Neurotransmission im Vergleich zur direkten ionotropen Neurotransmission langsam, aber überdauernd erfolgt (Nieoullon, 2002). Bisher konnten fünf unterschiedliche Dopaminrezeptortypen (DRD1 bis DRD5) identifiziert werden. Hierbei werden die Subtypen aufgrund ihrer pharmakolo-

gischen Profile (z.B. Affinität zu Dopamin) und ihrer Eigenschaften in Bezug auf Adenylylcyclase (AC) und 3',5'-zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP), die bedeutende Second-Messenger für die intrazelluläre, dopaminerge Signalkaskade darstellen, der D1- (i.e., DRD1, DRD5) oder der D2-Rezeptorfamilie (i.e., DRD2, DRD3, DRD4) zugeordnet (Missale, Nash, Robinson, Jaber, & Caron, 1998).

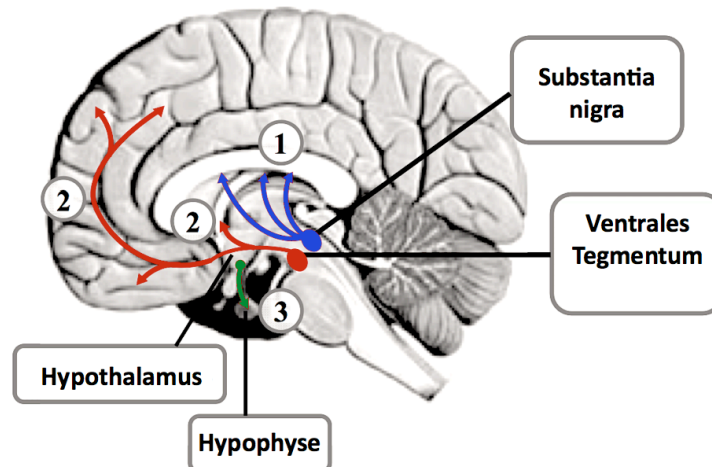


Abbildung 1-2: Dopaminerge Projektionssysteme (J. Hennig & Netter, 2005). (1) Das nigrostriatale Dopaminsystem (NDS) entspringt den Arealen 8-10 und innerviert über das mediale Vorderhirnbündel und die Capsula Interna das Striatum (Ncl. caudatus, Putamen, Globus Pallidum). Funktional wird dieses System vor allem mit der Ausführung und Anpassung motorischer Programme in Zusammenhang gebracht. Diese Hauptfunktion zeigt sich vor allem bei der Degeneration dieser Projektionsbahn im Zug der Parkinson'schen Krankheit. (2) Das mesolimbische System hat seinen Ursprung im VTA und projiziert zum limbischen System und innerviert dort vor allem Septum, Amygdala, olfaktorisches Tuberculum und Hippocampus. Die VTA ist ferner auch Ursprung eines zweiten Systems, dem mesocorticalen System. Dieses projiziert vornehmlich zu medialen, präfrontalen cingulären, peri- und enthorinalen Cortexgebieten. Aufgrund überlappender Ursprungs- und Endigungsgebiete können mesocorticales und mesolimbisches System nicht klar voneinander abgegrenzt werden und werden als mesocorticolimbisches System (MDS) zusammengefasst. Das MDS wird funktional mit Stimmungs-, Kognitions- und Antriebsaspekten verbunden (Ashby, Isen, & Turken, 1999). Generell sind diese DA-Neurone dafür verantwortlich, zielgerichtetes Verhalten im Sinne von Annäherung und aktiver Vermeidung zu erleichtern (J. Hennig & Netter, 2005). Dies beinhaltet weniger die Motorik als viel mehr die motivationale und emotionale Ausrichtung (Anreizmotivation, "wanting"). Aus kognitionspsychologischer Warte werden Konstrukte wie Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, kognitive Kontrolle und Problemlösen mit diesem System verbunden (Cools, 2008). (3) Die Bahnen des tubero-infundibuläre Dopaminsystem (TIDA) entspringt der Area 13 und projizieren in die periventriculäre Region des Hypothalamus, die mediale Area präoptica und das Septum und innervieren die Eminentia mediana. Dieses System ist vor allem an der Prolaktin-Freisetzung in der Hypophyse beteiligt.

Die Stimulation von Typ-D1- Rezeptoren aktivieren AC und die Produktion von cAMP, was in der Auslösung eines postsynaptischen Aktionspotenzials resultiert (exzitatorische Antwort), während die Aktivierung der Typ-D2-Rezeptoren

eine inhibitorische Antwort provoziert (Missale et al., 1998). D1 und D2 Rezeptoren sind – entgegen der schematischen Darstellung in Abbildung 1-1 – meistens an unterschiedlichen dopaminergen Neuronen lokalisiert (Schultz, 1998). Rezeptoren des Typ D1 scheinen offenbar nur postsynaptisch vorzukommen, während Typ-D2 Rezeptoren sowohl prä- als auch postsynaptisch zu beobachten sind. Präsynaptisch scheinen DRD2 (S-Isoform) und DRD3 als Autorezeptoren zu fungieren (Schmitz, Benoit-Marand, Gonon, & Sulzer, 2003). Funktional können zwei Autorezeptorklassen unterschieden werden: [1] Autorezeptoren in somatodendritischen Regionen, die die Feuerungsrate des Neurons bremsen (Impulsmodulation der phasisch-synaptischen Dopaminfreisetzung), und [2] Autorezeptoren an Nervenendigungen, deren Stimulation zur Hemmung der Dopamin-Synthese und der Dopamin-Freisetzung führt (Elsworth & Roth, 2007). Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass Autorezeptoren genau wie auch postsynaptische Rezeptoren pharmakologisch stimuliert und blockiert werden können: Ein D2-Rezeptor-Agonist, der Autorezeptoren stimuliert, wird ein Absinken der phasischen DA-Freisetzung initiieren, wohingegen ein Antagonist, der Autorezeptoren blockiert, zu einer Steigerung der phasischen DA-Freisetzung führen wird (Garris et al., 2003; Kita, Parker, Phillips, Garris, & Wightman, 2007). Eine natürliche Stimulation der Autorezeptoren erfolgt nach Grace (2000) vor allem durch tonisch extrazelluläres Dopamin, das meist zwar nur in geringer Konzentrationen vorliegt, aber dennoch die hoch sensitiven terminalen Autorezeptoren anspricht, selbst wenn die Konzentration bei weitem nicht ausreicht, um ein postsynaptisches Neuron zu modulieren. Die meisten dopaminergen Neurone der SN und des VTA sind mit somatodendritischen Impuls-modulierenden und terminalen Syntheseregulierenden Autorezeptoren ausgestattet. Dopaminerge Neurone, die in den präfrontalen und cingulären Cortex sowie die Amygdala projizieren, verfügen allem Anschein nach nur über wenige solche Autorezeptoren (Elsworth & Roth, 2007).

Nach Marsden (2006) kann man bezüglich der Häufigkeiten der einzelnen Rezeptortypen folgende Rangreihe festhalten: DRD1 > DRD2 > DRD3 > DRD5 > DRD4. DRD2 und DRD3 kommen vorwiegend in Gebieten hoher Dopamin-Innervation wie dorsalem und ventralem Striatum vor (Tabelle 1-1). DRD4 und DRD5 scheinen vornehmlich in niedrig Dopamin innervierten Regionen wie frontalem Cortex und Hippocampus lokalisiert zu sein (Schwartz, 1997). Der DRD1 findet

sich sowohl in den Gebieten hoher als auch niedriger dopaminerger Innervation wieder. Betrachtet man nur die Verteilung innerhalb des frontalen Cortex so kommen Rezeptoren der D1-Familie dort 10-mal häufiger vor als Rezeptoren der D2-Familie (Arnsten, 1998).

Tabelle 1-1: Lokalisation der Rezeptorsubtypen (Dalley & Everitt, 2009; Marsden, 2006).

	D1-Familie			D2-Familie		
	DR1	DR5	DR2	DR3	DR4	
DA-Affinität	2340	228	1705	27	450	
Kd [nM]						
Vorkommen	SN, <i>Striatum,</i> <i>OT</i> <i>FC</i>	<i>VTA,</i> <i>Nacc,</i> <i>Hippocampus,</i> <i>Thalamus,</i> <i>Hypothalamus</i>	<i>SN, VTA, Nacc,</i> <i>OT, Striatum</i>	<i>Nacc,</i> <i>VTA,</i> <i>SN, AMY,</i> <i>OT,</i> <i>Cerebellum,</i> <i>Hippocampus,</i> <i>Septum,</i> <i>Hypothalamus</i>	<i>FC,</i> <i>AMY,</i> <i>Medulla,</i> <i>Mittelhirn</i>	<i>Striatum, OT,</i> <i>Hippocampus,</i>
	Hypothalamus, Thalamus, Septum, restlicher Cortex	Striatum, Cortex	Hypothalamus, Thalamus, Septum, Cortex, AMY			

Anmerkung: kursiv = Areale mit hoher Dichte des Rezeptorsubtyps (hoch bezieht sich hierbei auf den Vergleich zur eigenen Vorkommenshäufigkeit). AMY= Amygdala, FC= frontaler Cortex, Nacc = Nucleus accumbens, SN= Substantia Nigra, OT= olfaktorisches Tuberculum, VTA = Ventrales Tegmentum.

1.2.3 Pharmakologische Beeinflussung dopaminerger Aktivität

Dopaminagonisten verstärken die synaptische Übertragung, indem sie vornehmlich postsynaptische Rezeptoren aktivieren und/oder präsynaptische Autorezeptoren blockieren. Zur Hemmung des Dopamin-Release werden Dopaminantagonisten eingesetzt, zu denen auch Substanzen zählen, die präsynaptische Autorezeptoren stimulieren. Tabelle 1-2 führt verschiedene Agonisten und Antagonisten bezüglich ihrer Affinitäten zu den einzelnen Subrezeptoren auf.

Bei Betrachtung der Tabelle wird deutlich, dass sowohl Agonisten als auch Antagonisten existieren, die gut zwischen den Rezeptorfamilien differenzieren können, so z.B. Sulpirid als Antagonist mit hoher D2-Affinität (1000-fach höhere Affinität für D2 als für D1-Familie) und Bromocriptin als Agonist der D2-Familie. Innerhalb der Rezeptorfamilien kann allerdings keiner der aufgeführten dopaminergen Agenten differenzieren. So weist Bromocriptin zwar eine 100-mal

höhere Affinität für D2- und D3-Rezeptoren als für die übrigen Rezeptorentypen auf, wirkt aber nicht selektiv an nur einem Subtyp. Der pharmakologische Begriff der Selektivität, der z.B. in Bezug auf Bromocriptin als selektiven D2-Agonist verwendet wird, ist daher auf die Rezeptorfamilie zu beziehen und nicht auf den spezifischen Rezeptor. Gleiches gilt auch für Sulpirid, das in den für diese Arbeit zentralen Studien eingesetzt wurde.

Tabelle 1-2: Pharmakologische Profil verschiedener Agonisten und Antagonisten (Missale et al., 1998, p. 194).

	D1-Familie		D2-Familie		
	D1	D5	D2	D3	D4
<i>Antagonisten</i>					
Haloperidol	+	+	++++	++	+++
SCH-23390	++++	++++	+/-	+/-	+/-
Sulpirid	-	-	++	++	+
<i>Agonisten</i>					
Apomorphin	+/-	+	+++	++	+++
Bromocriptin	+	+	+++	+++	+
SKF-38393	+++	++++	+	+/-	+/-

Anmerkung: Nanomolare Affinität i.S. Inhibitionskonstante K₁ mit ++++ = K₁ < 0.5 nM; +++ = 0.5 nM < K₁ < 5 nM; ++ = 5 nM < K₁ < 50 nM; + = 50 nM < K₁ < 500 nM; +/- = 500 nM < K₁ < 5µM.

1.3 DOPAMINERG MODULIERTE PERSÖNLICHKEITSEIGENSCHAFTEN

Die aktuell in der Forschung dominierenden neurobiologischen Persönlichkeitstheorien gehen davon aus, dass Persönlichkeit auf emotional-motivationalen Verhaltenssystemen beruht, welche auf zwei unterschiedliche Reizklassen ansprechen: positiv-appetitive und negativ-aversive Reize. Besonders prominente Vertreter dieser Ansätze sind Jeffrey Gray und Richard Depue, deren Konzeptualisierungen des dopaminerg verankerten, appetitiven Verhaltenssystems („behavioural approach system“, Gray, 1970 bzw. „behavioral facilitation system“, Depue & Collins, 1999) für die vorliegende Arbeit besonders relevant sind.¹ Da diese Theorien im Laufe der Jahre zum Teil revidiert wurden, sei an dieser Stelle angemerkt, dass nur die aktuellen Theoriefassungen dargestellt werden. Ferner wird sich die Darstellung der neuroanatomischen Grundlagen der mit Extraversion verbundenen Verhaltenssysteme (cortico-subcortico-thalamischen Netzwerke) auf einen Überblick beschränken, da eine empirische Prüfung der Details im Humanexperiment nicht möglich ist. Der interessierte Leser kann eine ausführlichere Darstellung im Anhang A finden.

1.3.1 Jeffrey Allan Gray: The Reinforcement Sensitivity Theory

Gray und seine Mitarbeiter (Corr, 2004; J. A. Gray & McNaughton, 1996, 2000; Pickering & Corr, 2008; Pickering & Gray, 1999; Pickering & Gray, 2001) entwickelten eine biologisch-orientierte Verhaltenstheorie, die als Reinforcement Sensitivity Theorie (RST) bezeichnet wird und ihren Ursprung in der tierexperimentellen Forschung hat. Vom ursprünglichen Ansatz her ist die RST keine Persönlichkeitstheorie im engeren Sinn, da der Fokus auf der Beschreibung funktionaler Hirnsysteme lag. Gray beschreibt ein "konzeptuelles Nervensystem" dessen drei Hauptkomponenten das Behavioral Approach System (BAS), das Fight-

¹ Das Modell von Cloninger (Cloninger, 1986, 1994) wird im Rahmen dieser Arbeit nicht diskutiert, obwohl auch hier ein Persönlichkeitsfaktor mit dopaminergem Verankerung (Novelty Seeking) angenommen wird und sich dieses Modell großer Beliebtheit im Bereich der Molekulargenetik erfreut (Kluger, Siegfried, & Ebstein, 2002; Schinka, Letsch, & Crawford, 2002; Strobel et al., 2000; Strobel, Spinath, Angleitner, Riemann, & Lesch, 2003). In Bezug auf (agentische) Extraversion zeigt sich aber, dass in Cloninger's Modell mit Novelty Seeking, Persistenz und Reward Dependence gleich drei Faktoren vorliegen, die eine inhaltliche Nähe zur Extraversion aufweisen.

Flight-Freezing-System (FFFS) und das Behavioral Inhibition System (BIS) auf unterschiedliche Reizklassen und Inputs reagieren (Gray & McNaughton, 2000) und mit unterschiedlichen motivationalen und emotionalen Zuständen einhergehen. Zusammen dienen BIS, BAS und FFFS der Erreichung von Verhaltenszielen. Während BAS und FFFS zielgerichtetes Verhalten aktivieren, ist das BIS ein verhaltensunterbrechendes System, das eine Prüfung der zur Wahl stehenden Verhaltensoptionen initiiert. Persönlichkeit wird hier als die Sensitivität der Verhaltenssysteme für die sie aktivierenden Stimulusklassen aufgefasst. Die Systeme und ihre Neuroanatomie werden im Folgenden zusammenfassend dargelegt, wobei das BAS im Vordergrund stehen wird und FFFS und BIS eher randständig dargestellt werden. Gerade die in der neuen Konzeptualisierung vorhandene Parallelität von BIS und FFFS wird nur angerissen. Details hierzu finden sich aber in den sehr ausführlichen Darstellungen von Gray und McNaughton (2000) bzw. McNaughton und Corr (2004).

Das BAS wird durch Signale für Belohnung und Nicht-Bestrafung aktiviert und vermittelt Annäherungsverhalten. Auf der emotionalen Ebene sind Euphorie, Freude und Erleichterung bei einer BAS-Aktivierung erlebbar. Als neurobiologische Basis wird ein cortico-subcortico-thalamisches Netzwerk angesehen, das auch das mesocorticolimbische und Teile des nigrostriatalen dopaminergen Systems einschließt (J. A. Gray & McNaughton, 1996, 2000). Zielerkennung und Handlungsevaluation wird hierbei innerhalb von limbischen Strukturen verarbeitet (J. A. Gray & McNaughton, 1996), während motorische Komponenten (z.B. Ausführung von zielgerichteten Handlungen) mit den Basalganglien verknüpft werden. Die Koordination dieser Prozesse im realen Zeitverlauf wird vom Frontalcortex übernommen. Letzteres kann zusammen mit der Aktualisierung und Aufrechterhaltung des Annäherungsziels (bzw. der generierten Sub-Ziele) im Frontalcortex als Arbeitsgedächtniskomponente bei BAS-Prozessen verstanden werden (Smillie, 2008). Die Amygdala ist hierbei zentral für das Lernen von Reiz-Verstärker-Assoziationen.

Das FFFS wird durch Signale für Bestrafung und Nicht-Belohnung aktiviert und vermittelt Vermeidungsverhalten (Flucht-Flight, Totstellen-Freeze) oder den Versuch zur Elimination der Gefahrenquelle (Angriff/Kampf-Fight). Emotional wird die

Aktivierung von Panik und Wut begleitet. Als biologische Korrelate des FFFS werden die Amygdala, der mediale Hypothalamus, ventraler PFC, anteriores Cingulum und das Höhlengrau (periaquäduktales Grau) angenommen.

Das BIS nimmt eine Sonderstellung ein, da es per se keine Verhaltensaktivierung beinhaltet und ein Ansprechen des Systems durch Ziel- bzw. Verhaltenskonflikte erzeugt werden, die aus einer simultanen Aktivierung von BAS und FFFS oder dem gleichzeitigen Vorliegen mehrerer BAS- oder FFFS-Aktivierungen resultieren. Dies kann man sich z.B. als klassische Annäherungs-Vermeidungssituation vorstellen (BAS-FFFS-Konflikt z.B. ein Kind muss einen Hund passieren, um zur Eisdiele zu kommen) oder aber als Situationen, in denen man versucht, das kleinere Übel (FFFS-FFFS z.B. zum Zahnarzt gehen oder weiter Schmerzen haben) oder die beste Wahl zu treffen (BAS-BAS z.B. welches der zwei Jobangebote soll man annehmen). Bei einer Aktivierung des BIS erfolgt eine Unterbrechung des laufenden Verhaltens und fördert Aufmerksamkeit sowie Denkprozesse. Dies soll zu einer Lösung des Konflikts beitragen (Analyse der Umwelt). Neben dieser "stop, look, listen"-Funktion wird die Aktivierung des BIS' mit Verunsicherung und Angst in Verbindung gebracht. Das BIS wird neurobiologisch mit dem septo-hippokampalen System, dem Papez-Kreis und der Amygdala assoziiert.

Wie eingangs bereits angerissen, wird in der RST Persönlichkeit als die Sensitivität der Verhaltenssysteme für die sie aktivierenden Stimulusklassen aufgefasst. Nach McNaughton und Corr (2008) steht jedoch fest, dass interindividuelle Unterschiede in der BAS-Sensitivität nur durch einen Neuromodulator zu erklären sind und das MDS zurzeit der vielversprechendste Kandidat ist. Pickering und Gray (1999) modellieren die interindividuellen Unterschiede über differentielle Effizienz inhibitorischer D2-Rezeptoren. Personen mit einer hohen BAS-Sensitivität sollen einen erhöhten BAS-Output aus dem Nucleus accumbens in Reaktion auf Belohnungsreize zeigen, da durch ineffiziente, inhibitorische Rezeptoren der DRD2-Familie im limbischen Teil des cortico-subcortico-thalamischen Netzwerkes die System-regulierende Feedbackschleife nicht greift und gesteigerte Feuerraten der dopaminergen Neurone in VTA/Nucleus Accumbens bestehen bleiben. Es werden jedoch auch andere Mechanismen

dopaminerger Systemunterschiede diskutiert (z.B. D1-Rezeptoren). Betrachtet man die Zuordnung zu Persönlichkeitseigenschaften, so wird die BAS-Sensitivität in den neusten Arbeiten der Gray'schen Arbeitsgruppe der Extraversion zugeordnet, während die habituelle Sensitivität des FFFS als Furchtsamkeit und die habituelle BIS-Sensitivität als Ängstlichkeit bezeichnet wird (vgl. Smillie, 2008; Smillie, Pickering, & Jackson, 2006). ²

1.3.2 Richard A. Depue: Neurobiologische Theorie der Extraversion

Depue und Collins (1999) stellten eine vielbeachtete Theorie der Extraversion vor, die sich vor allem durch die Integration neurobiologischer Befunde auszeichnet. Wie im Folgenden ersichtlich werden wird, ist dieses Modell der Konzeption von Gray recht ähnlich, so dass sich viele Überschneidungen und Gemeinsamkeiten finden lassen. Auch die Grundannahme von Depue und Collins (1999) kann als analog zu der Grays angesehen werden, da auch hier davon ausgegangen wird, dass Persönlichkeitsdimensionen motivationale Systeme und damit die Sensitivität für die zwei großen Reizklassen (positive und negative Verstärker) repräsentieren. Die biologische Extraversionsforschung krankt nach Depue und Collins (1999) allerdings daran, dass die Konzepte zu global und heterogen seien, um sie reliabel neurobiologisch verankern zu können. Deshalb schlagen sie eine Differenzierung des Extraversionskonzepts aufgrund von theoretischen und empirischen Überlegungen vor.

Die "herkömmliche" Extraversion ist nach Depue und Collins (1999) zusammengesetzt aus Impulsivität und interpersonellem Engagement, wobei Impulsivität nach ihren Analysen eher aus einer Wechselwirkung mit einer non-affektiven Kontrolldimension ("Constraint") resultiert und interpersonelles Engagement der eigentliche Kern der Extraversion ist und durch eine ausgeprägte positive Emotionalität gekennzeichnet wird. Konkret werden für interpersonelles Engagement behaviorale und emotionale Kernmerkmale wie z.B. soziale Dominanz, positives emotionales Erleben, Soziabilität, Leistungsorientierung, Ehrgeiz, Erfolgsüberzeugung sowie motorische Aktivität genannt, die sich inhaltlich und auch faktorenanalytisch wiederum in zwei distinkte Komponenten differenzieren

² BAS-Sensitivität wurde zuvor mit Impulsivität in Verbindung gebracht (J. A. Gray & McNaughton, 1996).

lassen (Depue & Collins, 1999): „Agency“ und „Affiliation“ (experimentelle Untersuchungen z.B. Morrone, Depue, Scherer, & White, 2000; Morrone Strupinsky & Lane, 2007; Morrone-Strupinsky & Depue, 2004). "Agency" oder agentische Extraversion lässt sich auf Facettenebene mit Dominanz, Aktivität, Ambitioniertheit, Durchsetzungsvermögen, Selbstsicherheit und einem Gefühl von Macht und Potenz beim Erreichen von Zielen umschreiben. Damit stellt die agentische Extraversion eine Disposition dar, die sich in einer Vielfalt an interpersonellen und Leistungskontexten manifestiert (z.B. kompetitives Verhalten in Wettbewerbssituationen, leitungsmotiviertes und ambitioniertes Verhalten bei langfristigen Zielen, Durchsetzungsfähigkeit bei der Lenkung von Gruppen, Persistenz bei der Umsetzung von Ideen).

Affiliative Extraversion beschreibt das Wertschätzen warmer, herzlicher zwischenmenschlicher Beziehungen und ist auf den rein interpersonellen Kontext beschränkt (Depue & Lenzenweger, 2001, 2005; Depue & Morrone-Strupinsky, 2005). Eine ähnliche Unterteilung findet sich auch bei Zuckerman (2005), der die Soziabilität getrennt von der Aktivität in den Alternative Big 5 konzeptualisiert. Im Gray'schen System gibt es eine solche Unterscheidung nicht. Die zwischen den Extraversionen differenzierenden Elemente sind hierbei nach Depue und Kollegen (Depue & Lenzenweger, 2001, 2005; Depue & Morrone-Strupinsky, 2005; Morrone et al., 2000; Morrone-Strupinsky & Depue, 2004) sowohl aktivationaler als auch motivationaler Natur und folglich neurobiologisch begründet. Während agentische Extraversion dopaminerg beeinflusst ist, scheint die Affiliationskomponente primär durch Oxytocin, Vasopressin, Reproduktionshormone und die Reaktivität von μ -Opiat-Rezeptoren beeinflusst zu sein (Depue & Morrone-Strupinsky, 2005; Morrone Strupinsky & Lane, 2007). Das Verbindende zwischen den Facetten ist die positiv optimistische Grundstimmung (J. Hennig & Netter, 2005; Morrone et al., 2000).

Depue und Collins (1999) identifizieren als motivationalen Kernprozess der agentischen Extraversion die positive Anreizmotivation und ordnen ihr ein basales, motivationales System zu - das so genannte Behavioral Facilitation System BFS - welches in vielen Aspekten analog zur BAS-Konzeption von Gray (1994) ist. Betrachtet man die Definition und Konzeptualisierung des BFS, dann kann man

festhalten, dass es sich hierbei um ein System handelt, das bei konditionierten und unkonditionierten Anreizen aktiviert wird (z.B. Futter, Sex, Sicherheit, langfristige Ziele, verhinderte Belohnungen). Eine Aktivierung erleichtert allgemeine Verhaltensmuster, welche die Distanz reduzieren und „Objekte der Begierde“ in Reichweite kommen lassen, wie z.B. Explorationsverhalten, Annäherungsverhalten und Aktivitätsantrieb, die sich dann in konkreten Verhaltensweisen äußern können wie z.B. soziale Kompetition, Suche nach Futter, zielgerichtete Aggression oder sexuelle Annäherung (vgl. Abbildung 1-3). Depue und Collins charakterisieren das BFS als „*behavioral approach based on incentive motivation*“ (Depue & Collins, 1999, p. 498). Wichtig ist, dass man das BFS an dieser Stelle nicht im Sinne eines Mediators missversteht: Depue und Collins (1999) sehen die Funktion des BFS in der Modulation vielfältiger Prozesse, die sich von Kognition über Lokomotion zum Affekt erstrecken. So werden durch das BFS z.B. Arbeitsgedächtnisprozesse zur Aufrechterhaltung und Aktualisierung von Verhaltensplänen und -kontingenzen erleichtert, um so das eigentlich Verhaltensziel zu erreichen.

Aufgrund tierexperimenteller Studien nehmen Depue und Collins (1999) nun an, dass Verhaltensbahnung/-erleichterung mit funktionalen Eigenschaften des MDS assoziiert ist. Dopaminerge Projektionen aus dem VTA üben hierbei einen facilitierenden, modulatorischen Einfluss auf cortico-subcortico-thalamische Netzwerke aus, die für die Enkodierung, Bewertung und Integration anreizmotivationaler Informationen (Nucleus accumbens, Hippocampus, basolaterale Amygdala und PFC), sowie die annäherungsgekoppelte, motorische (ventrales Pallidum, Nucleus accumbens) und emotional-expressive (Nucleus Accumbens, Amygdala) Komponente der Anreizmotivation verantwortlich sind.³

Individuelle Unterschiede in der funktionalen Effizienz des MDS können genetisch bedingt z.B. in der Anzahl an dopaminergen Neurone oder im Verhältnis von prä- und postsynaptischen Neuronen begründet liegen. In einem Schwellenmodell wird dies von Depue und Collins (1999) recht prägnant zusammengefasst (siehe Abbildung 1-4). Die Stärke eines Anreizes bestimmt in

³ Der Nucleus accumbens dient in diesem Modell als eine Art Konvergenzzone für die unterschiedlichen, anreizmotivationalen Informationen und der PFC wird als exekutive Kontrollinstanz dargestellt, die Informationen aufrechterhält, aktualisiert, abstrahiert und Konsequenzen konkurrierender Verhaltensweisen vergleicht.

diesem Modell maßgeblich, ob eine VTA-bedingte Verhaltenserleichterung eintritt oder nicht. Je größer ein Anreiz ist, desto größer wird die Dopaminausschüttung (state / phasisch) in der VTA ausfallen und desto leichter wird ein kritischer Schwellenwert für die Verhaltensbahnung überschritten. Die phasische Dopaminaktivität ist nach Depue und Collins (1999) die Gray'sche BAS-Sensitivität. Neben diesen externen Bedingungen sind aber auch die erwähnten Unterschiede in der tonischen postsynaptischen Dopaminaktivität (Trait Dopaminaktivität) von Bedeutung.

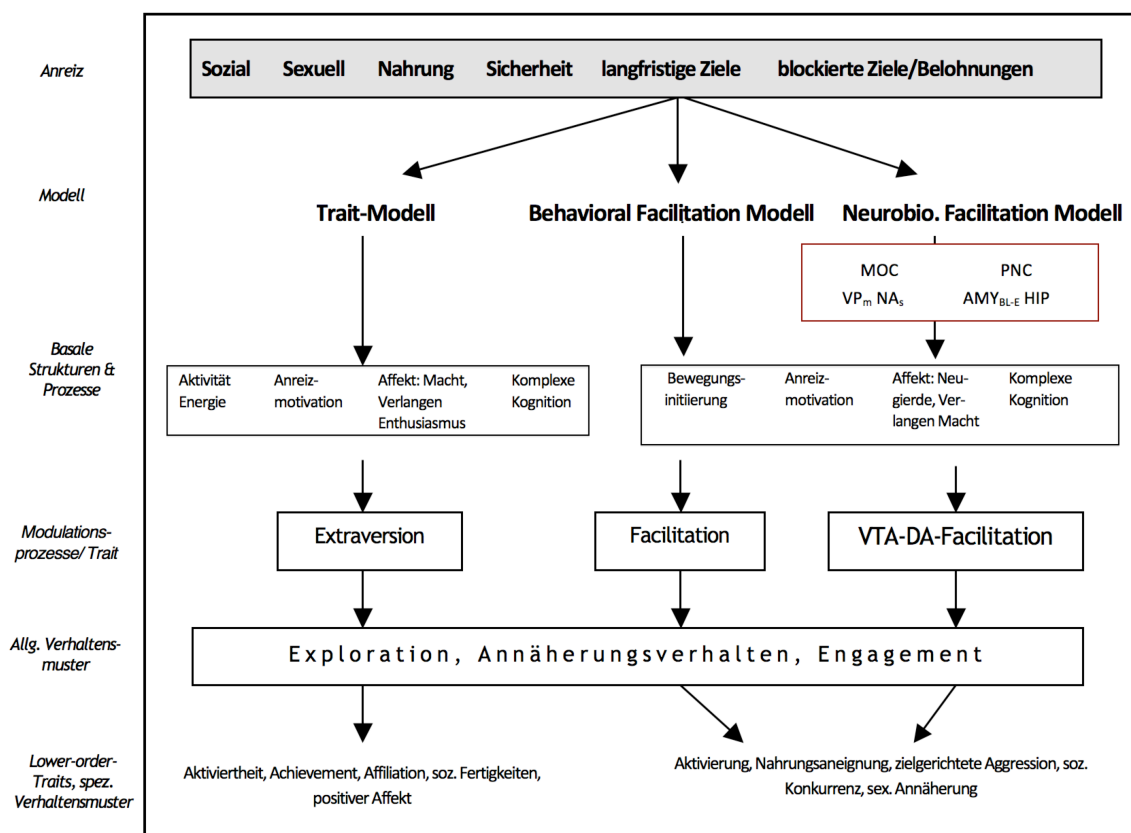


Abbildung 1-3: Pfaddiagramm, das die drei strukturellen Ebenen im Modell der agentischen Extraversion integriert (modifiziert nach Depue & Collins, 1999, p. 489). Moc = medialer orbitofrontaler Cortex BA 13, VP_m = ventromediales Pallidum, AMY_{BLE} = basolaterale Amyglada, HIP = Hippocampus, NA_s = Shell-Region Ncl. accumbens, VTA = ventrales tegmentales Areal.

Personen mit einer hohen Trait Dopaminrezeptor-Aktivierung (Person B in der Abbildung 1-4) erreichen schon bei einer niedrigen, externen Anreizstimulation die Schwelle der anreizmotivierten Verhaltensbahnung mit begleitendem positiven Affekt, während bei Personen mit einer geringen Trait postsynaptischen Dopaminrezeptor-Aktivierung erst größere Anreize zur Verhaltensbahnung führen. Die state-

Auslenkung durch einen Anreiz wird nach Depue und Collins (1999) bei Personen mit hoher Trait-Dopaminrezeptor-Aktivierung höher sein als bei Personen mit niedriger Trait-Dopaminrezeptor-Aktivierung. Dies liegt z.T. darin begründet, dass die Enkodierung der Anreizsalienz und die Speicherung effektiver Reize bei hoher Trait Dopaminrezeptor-Aktivierung prononcierter sind.

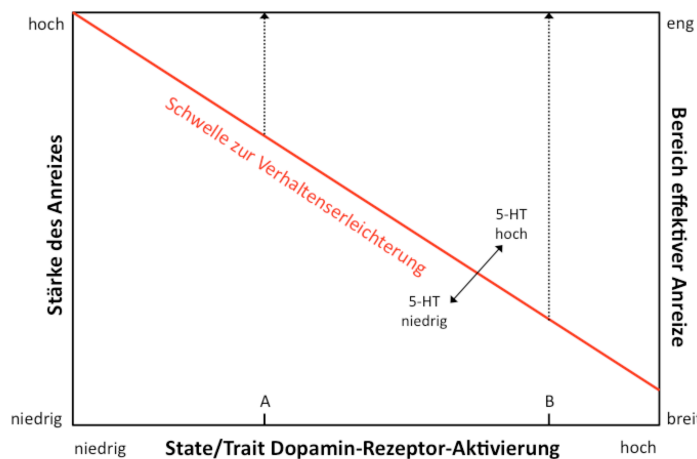


Abbildung 1-4: Psychobiologisches Schwellenmodell der Verhaltens erleichterung als Trade-Off-Funktion zwischen Größe des Anreizes (linke Y-Achse) und der postsynaptischen Dopaminrezeptor-Aktivierung (X-Achse). 5-HT=Serotonin. Die Spannbreite effektiver Anreize (rechte Y-Achse) ergibt sich als Funktion der dopaminergen Aktivierung. Ferner sind mit A und B zwei hypothetische Personen mit unterschiedlicher Trait-Rezeptor-Aktivität eingezeichnet (Depue & Collins, 1999, p. 510).

Hieraus ergibt sich schließlich auch die dritte Achse in Abbildung 1-4, die die Spannbreite effektiver, verhaltensbahnender Reizen widerspiegelt und die auf Trait-Unterschiede in der Dopaminrezeptor-Aktivierung zurückzuführen ist. Demnach löst für Person B fast jeder Anreiz verhaltensbahnende Effekte aus und sie wird im Vergleich zu Person A häufiger die Auslösung von Annäherungsverhalten mit den begleitenden motivationalen und emotionalen Empfindungen erleben (Depue & Collins, 1999; Depue & Lenzenweger, 2001). Für die vorliegende Arbeit zentral ist hierbei auch die Annahme, dass Unterschiede in der dopaminergen Bahnung mit Verhaltensflexibilität und der Anpassung an Kontingenzen der Umwelt einhergehen (Flexibilität der kognitiven Kontrolle im Arbeitsgedächtnis). Demnach wäre Person B besser in der Lage, sich Veränderungen der Umweltanforderungen an motorische, affektive und kognitive Reaktionsmuster anzupassen, als Individuum A. Zum

Abschluss sei erwähnt, dass die hier vorgestellte Facilitation-Schwelle durch Sensitivierung und dem Constraint-Faktor, als serotonerger Dimension, moduliert wird.

1.4 DOPAMINERGE EXTRAVERSION - SYNOPSIS UND EMPIRIE

1.4.1 Synopsis

Der größte Unterschied zwischen den Theorien betraf über Jahrzehnte hinweg die Frage, welches persönlichkeitspsychologische Konstrukt hinter der BAS/BFS-Sensitivität steht. So favorisierten Gray und Kollegen bis vor kurzem die Impulsivität, während Depue und Collins (1999) klar die agentische Extraversion zugrunde legten. Heute besteht diesbezüglich ein Konsensus: *"neuroscience data has emerged that is broadly in line with Depue and Collins' thesis (e.g. Cohen et al., 2005; Wacker et al., 2006). However, there are also psychometric and behavioural data (see Smillie et al., 2006, for a review) which we feel now tip the scales more strongly in favour of the idea that extraversion might be the BAS trait."* (A. D. Pickering & Corr, 2008, p. 250) .

Betrachtet man die konkreten neurobiologischen Modelle von Gray und Depue wird deutlich, dass die Grundannahmen in wichtigen Punkten konvergieren, auch wenn die Details (z.B. Bedeutung konkreter Strukturen im Netzwerk) variieren. Beide Theorien nehmen an, dass für die Extraversion interindividuelle Unterschiede in der Sensitivität für Anreize bzw. im motivationalen Impact von Anreizen zentral sind und sich interindividuelle Unterschiede auf (wahrscheinlich) genetisch-bedingte, neurobiologische Funktionalitätsunterschiede im MDS zurückführen lassen.⁴ Beide Theorien sind ferner dadurch gekennzeichnet, dass sie nur Hypothesen bzw. Spekulationen bezüglich der genauen Parameterunterschiede haben: Während Pickering und Gray (1999) die Möglichkeit und Plausibilität der

⁴ Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass Depue und Collins (1999) neben genetischen Faktoren durchaus auch eine eher entwicklungspsychologische Sicht einnehmen, indem sie erfahrungserwartende und erfahrungsabhängige Einflüsse bei der Entwicklung der motivationalen Schaltkreise annehmen. Dies trifft nach neueren Arbeiten wohl insbesondere für die Adoleszenz zu, in der eine Vielzahl an Änderungen im dopaminergen System und im Frontalcortex vollzogen werden (Wahlstrom, Collins, White, & Luciana, 2010; Wahlstrom et al., 2007).

ineffizienten D2-Rezeptoren-Hypothese diskutieren, rückt bei Pickering und Gray (2001) die Bedeutung von D1-Rezeptoren in den Vordergrund und auch Depue und Collins (1999) schlagen mehrere Möglichkeiten vor, die Variationen in der MDS-Neurotransmission bedingen können. Obwohl beide Theorien umfangreiche Abhandlungen aus allen neurobiologischen Fachdisziplinen diskutieren und integrieren, besteht Unsicherheit darüber, wie man sich die biologischen Mechanismen vorstellen kann und inwieweit diese nur das MDS oder aber alle dopaminergen Projektionsbahnen betreffen. Pickering und Corr (2008, p. 247) fassen dies wie folgt zusammen: *"However, many influences (e.g. genes), which could generate individual differences in dopaminergic neurotransmission, may well express their effects on more than one dopaminergic projection system (Depue & Collins, 1999). Moreover, the structures innervated by these distinct dopaminergic systems act cooperatively to deliver behavioural responses thought of as being under BAS control."* Aus neurowissenschaftlich-experimenteller Perspektive ist diese Ungenauigkeit letztlich nicht von großer Bedeutung, da die Prüfbarkeit der neurobiologischen Haupthypothese durch diese nicht angerührt wird und die Details mit den gegenwärtigen Methoden im Humanbereich derzeit leider nicht zweifelsfrei geklärt werden können. So beschäftigt sich die vorliegende Dissertation vor allem mit der Prüfung und Erweiterung der allgemeinen MDS-Hypothese der agentischen Extraversion.

1.4.2 Forschungsstand

Betrachtet man die empirische Befundlage, so kann man festhalten, dass sich im Humanbereich die Hinweise mehren, dass Extraversion eine dopaminerge Grundlage aufweist. Extraversion ist in den letzten Jahren mit unterschiedlichen genotypischen und endophänotypischen Indikatoren dopaminergener Funktionen assoziiert worden, wobei so unterschiedliche Forschungsparadigmen wie pharmakologische Manipulationen (Depue, Luciana, Arbisi, Collins, & Leon, 1994; Wacker & Stemmler, 2006), Rezeptor-Liganden-Imaging (Tomer, Goldstein, Wang, Wong, & Volkow, 2008), funktionelle Magnetresonanztomographie (Reuter et al., 2004) und molekulargenetische Assoziationen zum Einsatz kamen (M. X. Cohen, Young, Baek, Kessler, & Ranganath, 2005; Wacker & Gatt, 2010). Im Kapitel 2 werden ausführlich zwei Korrelate der agentischen Extraversion vorgestellt, die

ebenfalls auf eine dopaminerge Basis dieses Konstruktes hinweisen und für die empirischen Arbeiten der vorliegenden Dissertation zentral sind. An dieser Stelle hier werden nur exemplarisch 1) molekulargenetische Assoziationsstudien, 2) neuroendokrine Challenge-Studien sowie 3) Rezeptor-Liganden-Studien dargestellt, die von der Methodik her für die vorliegende Arbeit zwar nicht zentral sind, aber ihrerseits auch Hinweise auf eine dopaminerge Verankerung der Extraversion erbracht haben.

1.4.2.1 Molekulargenetische Assoziationsstudien

Ausgehend von der Feststellung in der quantitativen Verhaltensgenetik, dass rund 50 % der Varianz in den emotional-motivationalen Persönlichkeitseigenschaften genetisch bedingt sind (Kandler, Riemann, Spinath, & Angleitner, 2010; Riemann & Spinath, 2005), wurde seit Mitte der 90er Jahre versucht, Assoziationen zwischen Fragebogenmaßen und Kandidaten-Genen aufzuzeigen (siehe Exkurs 2). Kandidaten-Gene für die dopaminerge Neurotransmission umfassen Gene die für Dopaminrezeptoren, den Dopamin-Transporter sowie für die Dopamin-abbauenden Enzyme verantwortlich sind. In diesem Forschungsbereich erfreut sich das Modell von Cloninger, welches hier aufgrund der großen Heterogenität der postulierten Eigenschaften keine Berücksichtigung findet, großer Beliebtheit (Benjamin et al., 2000; Ebstein et al., 1996; Golimbet, Alfimova, Gritsenko, & Ebstein, 2007; Strobel et al., 2003), da Cloninger als einer der ersten eine molekulargenetische Assoziationsstudie zum Zusammenhang zwischen seinem Novelty Seeking-Trait und einem Polymorphismus im Dopaminrezeptor DRD4 publizierte (Cloninger, Adolfsson, & Svrakic, 1996). Neben dem DRD4-Rezeptor, dessen Polymorphismen bisher eher kleine Zusammenhänge mit Extraversion aufwiesen (Munafo, Yalcin, Willis-Owen, & Flint, 2008; Persson et al., 2000; Strobel et al., 2003), ist insbesondere der DRD2-Rezeptor von Interesse, da dieser mehrere Polymorphismen aufweist und aufgrund seines Vorkommens im ZNS inhaltlich gut mit den Theorien von Depue und Gray sowie der pharmakologischen Forschung mit D2-Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten in Einklang zu bringen wäre. Der sogenannte TAQ1 A Polymorphismus weist zwei Allele (A1, A2) auf und liegt in einer nicht-kodierenden Region. Trotz dieser Lokalisierung wurde für das Vorliegen des A1-Allels eine verringerte D2-Rezeptor-

Bindungsaffinität nachgewiesen sowie ein Zusammenhang mit höheren Extraversionswerten (Smillie, Cooper, Proitsi, Powell, & Pickering, 2009). Insgesamt ist das Bild zum TAQ1 A Polymorphismus aber noch sehr ungenügend und heterogen, da auch Assoziationen mit Traits aus dem Spektrum Neurotizismus / Ängstlichkeit zu bestehen scheinen (Wacker, Reuter, Hennig, & Stemmler, 2005).

Exkurs 2: Genetik in der Persönlichkeitsforschung.

Der genetische Anteil von Persönlichkeitsmerkmalen lässt sich nicht über ein einziges Gen oder eine einzige Genmutation erklären, sondern wird auf multiple Geneffekte, sogenannte Quantitative Trait Loci (QTL), zurückgeführt. Diese QTL-Effekte sind jeweils von geringer Größe und weder notwendig noch hinreichend für die Ausprägung eines komplexen Merkmals wie z.B. Extraversion (Strobel, Brocke, & Ebstein, 2000). Das Anliegen der Molekulargenetik ist es, bedeutsame Genloci und Varianten eines Gens, die für eine Merkmalsvariation verantwortlich sein können, zu identifizieren. Damit eng verknüpft ist der Begriff des Polymorphismus. Unter Polymorphismen werden interindividuelle Unterschiede in der Beschaffenheit von Genen verstanden, die sich auf die Struktur und Funktion von Genprodukten (z.B. Rezeptoren, Enzym-Eigenschaften) auswirken und damit Einfluss auf die Funktion von Hirnstrukturen oder -systemen haben können (Brocke et al., 2006; Brocke, Spinath, & Strobel, 2005). Nach Strobel (2005) lassen sich grundsätzlich bei Polymorphismen drei Kategorien unterscheiden:

- (i) Polymorphismen in regulatorischen Regionen oberhalb des Transkriptionsstarts (Promotor), also des Ortes, an dem das Ablesen eines Gens beginnt
- (ii) Polymorphismen in den kodierenden Regionen (Exons), deren Information für den Aufbau eines Genproduktes verwendet wird
- (iii) Polymorphismen in den nicht-kodierenden Regionen (Introns), deren Information nicht für den Aufbau eines Genproduktes verwendet wird, möglicherweise aber regulatorische Funktionen inne hat.

Für molekulargenetische Analysen sind Polymorphismen in der Promotor-Region und in den Exons vom besonderem Interesse. Im ersten Fall kann die Funktion des Genproduktes durch eine unterschiedliche Effizienz des Ablesens des Gens verändert sein, im zweiten Fall durch die Veränderung der Abfolge kodierender Elemente (Strobel, 2005; Brocke, Müller, & Strobel, 2006). Nach Strobel (2005) muss allerdings auch berücksichtigt werden, um welche Form von Polymorphismus es sich handelt. Die wichtigsten Polymorphismen sind einfache Mutationen und repetitive Polymorphismen. Zu den einfachen Mutationen zählen Basensubstitutionen (Punktmutationen, single nucleotide polymorphisms, SNPs), bei denen eine einzelne Nukleotidbase durch eine andere ersetzt wurde (z.B. aus der Sequenz AAGTA wird Adenin an der zweiten Position durch Thymin ersetzt, so dass die Sequenz ATGTA resultiert). Dies kann in einem kodierenden DNA-Bereich zu einem Austausch der Aminosäure führen, was die Funktionalität des Genproduktes ändern kann. Zum anderen gehören zu den einfachen Mutationen die sogenannten Deletionen und Insertionen, bei denen Nukleotidbasen entweder aus einer Sequenz entfernt oder in eine Sequenz eingefügt wurden. Repetitive Sequenzen oder variable number of tandem repeat (VNTR) Polymorphismen umfassen größere DNA-Bereiche und bestehen aus Sequenzen, die unterschiedlich oft wiederholt werden. Generell sind bei solchen Polymorphismen Veränderungen im Genprodukt möglich (Brocke, Müller, & Strobel, 2006).

Das Gen für das Enzym COMT (Chromosom 22q11) weist einen Basenaustausch auf, der zu einer Substitution der Aminosäuren Valin durch Methionin führt und damit die Aktivität des Enzyms beeinflusst. Die COMT Val/Val-Variante (20-30 % Genotyp-Häufigkeit) führt zu einer hohen, die Val/Met-Variante (45-60 %) zu einer mittleren und die Met/Met-Variante (20-35 %) zu einer niedrigen COMT-Aktivität, wobei die niedrig aktive Variante eine etwa 4 bis 5 mal geringere Aktivität als die hoch aktive Variante hat (Lachman et al., 1996). Da, wie in Abschnitt

1.2 dargelegt, die COMT vor allem im frontalen Cortex und im anterioren Cingulum für die Inaktivierung von Dopamin zuständig ist, wird angenommen, dass der Met/Met Genotyp im Vergleich zu Genotypen mit Val-Allel ein höheres DA-Level in diesen Bereichen aufweist. Empirisch zeigt sich, dass die Val/Val-Variante im Vergleich zur Met/Met-Variante meist höhere Werte in Extraversionsskalen aufweist (Reuter & Hennig, 2005; Wacker & Gatt, 2010).

1.4.2.2 Neuroendokrine Neurotransmitter-Challengetests

Bei Challenge-Tests handelt es sich um so genannte Provokationstests. Diese sind in der Bevölkerung vor allem im Rahmen der Allergologie bekannt, in der ein gezielter Kontakt mit bestimmten Substanzen spezifische und unspezifische Reaktionen des Körpers prüft. Im Fall der dopaminergen Transmittersysteme beeinflussen dopaminerge Pharmaka die Plasmakonzentration verschiedener Hormone wie z.B. Prolaktin oder das Wachstumshormon GH. So wird explizit das tuberoinfundibuläre Dopaminsystem mit der inhibitorischen Regulation des Prolaktins in Verbindung gebracht. Verabreicht man nun eine dopaminerge Substanz, so bewirkt dies Veränderungen in der Prolaktin-Sekretion und diese im Blutplasma nachweisbare Reaktion wird als biologischer Marker der zentralen Dopamin-Funktion angesehen: Dopaminagonisten bewirken hierbei eine Reduktion der Prolaktin-Konzentration, während Dopaminantagonisten mit einem Anstieg der Prolaktin-Konzentration assoziiert sind.

Der wohl bekannteste Challenge-Test im Rahmen der agentischen Extraversion wurde von Depue und Kollegen durchgeführt (Depue et al., 1994). Sie untersuchten elf Frauen, die entweder hohe Werte in agentischer Extraversion und niedrige Werte in Constraint aufwiesen oder durch niedrige Werte in agentischer Extraversion und hohe Werte in Constraint gekennzeichnet waren, in einem randomisierten Crossover-Design mit Messwiederholung, wobei den Probandinnen zu einem Zeitpunkt der D2-Dopaminagonist Bromocriptin und zu einem anderen Zeitpunkt ein Placebo verabreicht wurde. Nach Einnahme der Substanzen wurde alle 30 Minuten eine Blutprobe entnommen, so dass Veränderungen im Prolaktin-Spiegel detailliert für einen Zeitraum von 5.5 Stunden dokumentiert werden konnten. Depue et al. (1994) beobachteten, dass agentische Extraversion hoch mit

drei Parametern der Prolaktin-Suppression zusammenhängen ($r = .79$, $r = .75$, $r = .89$ für die Dauer bis zum Einsetzen der Suppression, die Amplitude der maximalen Suppression und die Dauer bis zum Erreichen der maximalen Suppression). Diese spezifischen Korrelationen zwischen Dopaminfunktion und agentischer Extraversion wurde von Depue und Kollegen als Hinweis gewertet, dass hohe agentische Extraversion mit einer stärkeren dopaminergen Reaktivität und einer höheren funktionalen Dopaminaktivität zusammenhängt (für eine alternative Interpretation siehe Rammsayer, 2000; Rammsayer, 2004). Depue (1995) berichtet, dass dies in einer unabhängigen Studie repliziert werden konnte ($r = .52$ für den Zusammenhang zwischen Maximum der Prolaktin-Response und agentischer Extraversion). In der Literatur finden sich noch zahlreiche weitere dopaminerge Challenge-Untersuchungen, die sich allerdings mit dem Novelty Seeking Trait von Cloninger beschäftigen (Gerra et al., 2000; Hansenne et al., 2002; Wiesbeck et al., 1996; Wiesbeck, Mauerer, Thome, Jakob, & Boening, 1995).⁵ Nachteilig an diesem Forschungsparadigma ist zum einen, dass die Erfassung der Hormon-Response invasiv erfolgt, was meint, dass den Probanden Verweilkatheter zwecks Blutabnahme gesetzt werden müssen. Zum anderen stellt sich die Frage, in wieweit die Erkenntnisse, die man aus der Reaktion eines dopaminergen Systems (hier das tuberoinfundibuläre System) erhält, auch auf andere Systeme wie MDS oder NDS übertragbar sind. Diese beiden Aspekte mögen dazu beigetragen haben, dass es kaum aktuelle Challenge-Studien im Persönlichkeitsbereich gibt. Eine ausführliche Übersicht und Diskussion zu dem Forschungswerkzeug Challenge-Tests findet sich bei Netter (2006).

1.4.2.3 Imaging-Studien mit radioaktiv-markierten Liganden

Anders als bei den Challenge-Tests wird in Imaging-Studien mit radioaktiv-markierten Liganden (so genannten Rezeptorbindungsstudien) ein direktes Maß der zentralen dopaminergen Aktivität erhoben. Das Prinzip hierbei ist, dass radioaktiv markierte Substanzen ("tracer"), die eine hohe Affinität für z.B. dopaminerge Rezeptoren oder den Dopamin-Transporter aufweisen, injiziert werden und dann mittels PET-Technik das Bindungsmuster sichtbar gemacht wird, wobei -aufgrund des erhöhten Vorkommens dopaminerge Rezeptoren und des Dopamin-

⁵ Die Arbeiten von Wiesbeck untersuchten männliche Alkoholiker.

Transporters in Striatum - vor allem die striatale dopaminerge Aktivität erfasst wird. Bereits frühe Studien zeigten, dass die Facette Distanziertheit der Karolinska-Personality Scales mit der D2-Rezeptor-Verfügbarkeit im Striatum hoch negativ korreliert ($r = -.50$ Breier et al., 1998; $r = -.68$ Farde, Gustavsson, & Jonsson, 1997). Diese Persönlichkeitsskala markiert nach Depue und Collins (1999, p. 496) den niedrigen Pol der Extraversion und korreliert auch in anderen Untersuchungen negativ mit Extraversion aus dem Eysenck Personality Questionnaire EPQ ($r = -.45$; Ortet, Ibanez, Llerena, & Torrubia, 2002). Ähnliche Ergebnisse erbrachte auch das Tracing des Dopamin-Transporters, für das ebenfalls eine beachtliche negative Korrelation von $r = -.43$ zwischen Transporterverfügbarkeit im Putamen und der Skala Distanziertheit finden ließen (Laakso et al., 2000). Von der verwendeten Skala zur Erfassung der (agentischen) Extraversion ist die wohl einschlägigste Studie, die von Tomer und Kollegen (Tomer et al., 2008). Sie erfassten die Achievement-Facette der Positiven Emotionalität aus dem Multidimensional Personality Questionnaire MPQ (Tellegen & Waller, 2008), welche z.B. auch von Depue et al. (1994) genutzt wurde. Es zeigte sich unter Nutzung des D2/D3 Tracers Racloprid in einer Stichprobe von 19 Probanden eine Korrelation von $r = -.72$ zwischen Achievement und einer asymmetrischen D2-Rezeptor-Verfügbarkeit im Putamen (Tomer et al., 2008). Je höher der Achievement-Wert war, desto stärker linkslateralisiert war die D2-Rezeptor-Verfügbarkeit im Putamen.

1.4.2.4 Fazit

Betrachtet man den bisherigen Ertrag der molekulargenetischen Assoziationsstudien, so kann man festhalten, dass es durchaus Hinweise für eine dopaminerg-genetische Komponente der Extraversion gibt, auch wenn die Datenlage noch eher dünn ist. Ferner zeigen die Befunde aus Challenge-Tests und PET-Imaging-Studien mit radioaktiv-markierten Liganden, dass agentische Extraversion mit Unterschieden in dopaminergen System zusammenhängt, wobei man auch hier die Zahl der durchgeführten Studien bemängeln könnte. Obwohl der Artikel von Depue und Collins (1999) über 500-mal zitiert wurde, sind empirische Arbeiten im Humanbereich, die sich mit einer Prüfung der MDS-Verankerung der Extraversion beschäftigen, sehr selten. Während neuroendokrine Challenge-Tests durch ihre Invasivität als Forschungswerkzeug eher unbeliebt sind, sind die PET-basierten Liganden Studien und auch Studien mit Magnetresonanztomographie

durch die hohen finanziellen Kosten für die differentielle Psychologie und Persönlichkeitspsychologie eher unattraktiv. Im folgenden Kapitel werden zwei Maße vorgestellt, die sowohl mit Dopamin als auch mit Extraversion in Verbindung stehen: (1) das Arbeitsgedächtnis, dem bei Depue als auch bei Gray per se eine funktionale Bedeutung zukommt, sowie (2) auf der Ebene der Hirnaktivität der unter Ruhe-Bedingungen aufgezeichneten topographischen Verteilung der Theta-Aktivität im EEG.

2 KORRELATE DOPAMINERGER AKTIVITÄT IM KONTEXT DER EXTRAVERSION

Ableitung der Fragestellungen und Übersicht zu den eigenen empirischen Studien

2.1 ARBEITSGEDÄCHTNIS

2.1.1 Arbeitsgedächtnis und Dopamin: Modelle und Befunde

Das Arbeitsgedächtnis ist wahrscheinlich das mit Abstand am häufigsten untersuchte neuropsychologische Konstrukt der letzten 30 Jahre. Grob betrachtet fasst man unter dem Begriff des Arbeitsgedächtnisses a) das Aufrechterhalten von Informationen, die aktuell in der Umwelt nicht mehr präsent sind, und das 2) das Be- und Verarbeiten von Information (Manipulation) zusammen. Das Arbeitsgedächtnis wird zusammen mit Aufmerksamkeitsprozessen (Cowan, 1999) als eine der fundamentalen Basisfunktionen jeglicher höherer kognitiver Prozesse angesehen (Smith & Jonides, 1995, 1997, 1998; Wager & Smith, 2003) und es wird deshalb auch oft als “the hub of cognition” (Haberlandt, 1997, p. 212) bezeichnet. Baddeley (1986) umschrieb dies wie folgt: *“The term working memory implies a system for the temporary holding and manipulation of information during the performance of a range of cognitive tasks such as comprehension, learning, and reasoning”* (pp. 33–34). Eine funktionale Beschreibung des Arbeitsgedächtnisses und die zugrundeliegende Struktur sensu Baddeley findet sich in Exkurs 3. Obwohl das Arbeitsgedächtnis gut untersucht ist, ist es dennoch schwierig zu definieren (Owen et al., 2005) und es bestehen die unterschiedlichsten Ansichten und Theorien darüber, was es ist und welche Prozesse hier eingeordnet werden sollten (Miyake & Shah, 1999). Neuroanatomisch betrachtet ist das Arbeitsgedächtnis ein frontoparietales Netzwerk (Wager & Smith, 2003), dessen Steuerungseinheit - die zentrale Exekutive - vor allem im Frontalcortex anzusiedeln ist (Badre & Wagner, 2004; Braver & Bongiolatti, 2002; Braver & Cohen, 2001; D'Esposito et al., 1998; Goldman-Rakic, 1996; Petrides, 2000; Petrides, Alivisatos, Evans, & Meyer, 1993; Petrides, Alivisatos, Meyer, & Evans, 1993; Postle, Stern, Rosen, & Corkin, 2000). Im frontalen Cortex kann man eine prozessbasierte Differenzierung in dorso- und ventrolateralen PFC vornehmen, wobei die Aufrechterhaltung von Gedächtnisinhalten den ventrolateralen PFC aktiviert und eine Manipulation zur Aktivierung des dorsolateralen PFC führt (Reviews bei Braver & Ruge, 2006; Owen, McMillan, Laird, & Bullmore, 2005; Smith & Jonides, 1997; Smith, Jonides, Marshuetz, & Koeppe, 1998). Wie Wagner und Smith (2003) betonen, ist aber auch für die Ausführung exekutiver Aufgaben der superiore parietale Cortex relevant

(Wager & Smith, 2003). Speziell mit den exekutiven Leistungen der Handlungsüberwachung und des Prozessmonitorings wird das ACC in Verbindung gebracht (Botvinick, 2007; Luu & Pederson, 2004).

Exkurs 3: Das Drei-Komponenten Modell von Baddeley.

Die nach wie vor einflussreichste Theorie stammt von Baddeley und Hitch (1974) und unterscheidet drei Komponenten: 1) phonologische Schleife („phonological loop“), 2) visuell-räumlicher Notizblock („visuospatial sketchpad“) und 3) zentrale Exekutive. Die phonologische Schleife und der visuell-räumliche Skizzenblock sind der zentralen Exekutive als modalitätsspezifische, temporäre Speichersysteme, funktional untergeordnet. Die phonologische Schleife ist für die vorübergehende Speicherung verbalen Materials zuständig, während der visuell-räumliche Notizblock dieselbe Funktion für visuelle Eigenschaften wie Form, Farbe und räumlicher Anordnung übernimmt. In beiden Systemen werden analoge Subprozesse fraktioniert: [1] ein passiver, obligatorisch genutzter Speicher („phonologischer Speicher“; „visual cache“), in dem Gedächtnisspuren etwa anderthalb bis zwei Sekunden vollständig erhalten werden können, bevor sie verblassen und [2] ein optional hinzuziehbarer, aktiver Kontrollprozess („rehearsal“

für verbales Material und „inner scribe“ für Bewegungssequenzen), der das Verblassen der Erinnerung durch innerliches Wiederholen verhindert. Jede dieser drei Komponenten ist hinsichtlich ihrer funktionalen Kapazität begrenzt (Baddeley & Logie, 1999). Die zentrale Exekutive als „supervisory system“ kontrolliert und koordiniert die Aktivität der Subsysteme und ist demzufolge das zentrale Element des Modells. Hierbei werden ihr als fünf große Prozesse zugeordnet (Baddeley, 1998): [1] Koordination der Aktivität in den Speichersystemen, [2] Kontrolle von Enkodierungs- und Abrufstrategien, [3] Kontrolle und Koordination von Aufmerksamkeit (Aufmerksamkeitsverschiebung, geteilte Aufmerksamkeit), [4] Manipulation von Informationen in den beiden untergeordneten Systemen und [5] Aktivierung und Integration von Inhalten aus dem Langzeitgedächtnis. Baddeley betont die Vielfalt der Aufgaben der zentralen Exekutive, eine Fraktionierung nimmt er aber nicht vor. Diese findet sich aber z.B. in Arbeiten von Miyake und Kollegen, die eine sehr ausführliche Differenzierung vornehmen (Miyake et al., 2000).

Betrachtet man die Neuropharmakologie des Arbeitsgedächtnisses so besteht Einigkeit darüber, dass die Katecholamine (und insbesondere Dopamin) von zentraler Bedeutung für die intakte Funktion der im Arbeitsgedächtnis zusammengefassten Funktionen sind (Arnsten, 1997; Arnsten & Li, 2005). So konnte in einer Vielzahl tier- und humanexperimenteller Studien gezeigt werden, dass sowohl eine pharmakologisch induzierte Steigerung als auch Depletionen der dopaminergen Aktivität zu Einbußen aber auch zu Verbesserungen in der Arbeitsgedächtnisleistung führen können (Luciana & Collins, 1997; Luciana, Collins, & Depue, 1998; Luciana, Depue, Arbisi, & Leon, 1992; Mehta, Manes, Magnolfi, Sahakian, & Robbins, 2004; Mehta, Montgomery, Kitamura, & Grasby, 2007; Mehta

et al., 2000).⁶ Die Beziehung zwischen mesofrontaler Dopaminfunktion und Arbeitsgedächtnisleistung wird demgemäß als umgekehrte U-Funktion beschrieben, bei der zu niedrige und zu hohe Dopaminaktivität zu einer Verschlechterung der Leistung führt (Arnsten, 1997, 1998; Arnsten & Li, 2005; Zahrt et al., 1997). Hierbei wird inzwischen davon ausgegangen, dass unterschiedliche Arbeitsgedächtnisparadigmen auch unterschiedlich gestauchte und unterschiedlich positionierte umgekehrt U-förmige Beziehungen zwischen Performanz und Dopamin aufweisen, da nur dies erklären kann, warum bestimmte Arbeitsgedächtnisaufgaben bei gleichen Randbedingungen (i.e., dopaminerge Substanz und Baseline-Performanz-Äquivalenz) beeinträchtigt werden und andere unverändert oder gar verbessert werden (Cools & Robbins, 2004; Mehta et al., 2004; Mehta, Swainson, Ogilvie, Sahakian, & Robbins, 2001).

Ein aktueller Trend innerhalb der Arbeitsgedächtnisforschung ist die Berücksichtigung interindividueller Differenzen (Braver, Cole, & Yarkoni, 2010). Dieser nahm Ende der 90er Jahre seinen Anfang als erstmals berichtet wurde, dass die Wirkung dopaminerger Substanzen im Sinne einer Leistungsverbesserung oder -verschlechterung von der unmedizierten Basisleistung abhängt (Gibbs & D'Esposito, 2005; Kimberg, Aguirre, Lease, & D'Esposito, 2001; Kimberg & D'Esposito, 2003; Kimberg, D'Esposito, & Farah, 1997; Mattay et al., 2000). Kimberg et al. (1997) beobachteten als erste, dass Personen mit einer geringen Arbeitsgedächtniskapazität im Wisconsin Card Sorting Test von einer Einnahme des D2-Agonisten Bromocriptin profitierten, wohingegen Personen mit hoher Arbeitsgedächtniskapazität unter Bromocriptin schlechter abschnitten als unter Placebo. Für den D2-Antagonisten Pergolid berichten Kimberg und D'Esposito (2003) ein entgegengesetztes Muster: Probanden mit einer hohen Kapazität profitieren durch die Substanz und machen weniger Fehler in einer Delayed-

⁶ Diverse Arbeiten aus dem tierexperimentellen Bereich sprechen dafür, dass D1-Rezeptoren im PFC im Vergleich zu D2-Rezeptoren von größerer funktionaler Bedeutung sind (Sawaguchi & Goldman-Rakic, 1991; Vijayraghavan, Wang, Birnbaum, Williams, & Arnsten, 2007; Zahrt, Taylor, Mathew, & Arnsten, 1997). Im humanexperimentellen Bereich ergibt sich zwar das Problem, dass keine relativ selektiven D1-Agenten zur Verfügung stehen, aber die zahlreichen Studien mit D2-selektiven Pharmaka deuten darauf hin, dass D2-Rezeptoren durchaus auch von Bedeutung für das Arbeitsgedächtnis sind. Inzwischen existieren dementsprechend auch Modelle, die D1 und D2 Rezeptoren zueinander in Beziehung setzen, um die Leistung in Arbeitsgedächtnisaufgaben zu präzisieren (Durstewitz & Seamans, 2008; Seamans & Yang, 2004).

Response Anordnung, während Probanden mit einer geringen Arbeitsgedächtniskapazität unter Substanzeinfluss mehr Fehler begehen. Diese Studien wurden dahingehend interpretiert, dass Unterschiede in der Baseline-Arbeitsgedächtnisleistung Unterschiede in der basalen Dopaminaktivität widerspiegeln, so dass diese durch zusätzliche agonistische oder antagonistische Substanzen auf der umgekehrten-U-Funktion zwischen Dopamin und kognitiver Leistung entweder leistungsverbessernd oder -detrimentär verschoben werden. In fMRT-Studien zeigte sich ferner, dass solche Leistungsveränderungen auch mit Aktivierungsunterschieden im PFC einhergehen. So wird eine Leistungsverbesserung nach Einnahme eines D2-Agonisten von einer Reduktion der präfrontalen Aktivierung begleitet (Mattay et al., 2002).

Insgesamt gibt es eine recht konsistente Befundlage dafür, dass Unterschiede in der Arbeitsgedächtniskapazität mit Unterschieden im dopaminergen System zusammenhängen. So konnten Roshan Cools und Kollegen kürzlich zeigen, dass die Baseline-Arbeitsgedächtniskapazität mit der Synthesekapazität von Dopamin in den mesencephalen Kerngebieten zusammenhängt (geringere DA-Synthesekapazität bei Probanden mit niedriger im Vergleich zu hoher Arbeitsgedächtniskapazität; Cools, Gibbs, Miyakawa, Jagust, & D'Esposito, 2008) und die striatale Synthesekapazität Leistungsveränderungen durch den D2-Agonisten Bromocriptin vorhersagen konnte (Cools et al., 2009). Eingangs wurde angeführt, dass vor allem der PFC für Arbeitsgedächtnisleistungen von zentraler Bedeutung ist. Die gerade referierten PET-basierten Studien von Cools und Kollegen rücken jedoch die Bedeutung des Striatums in den Vordergrund (siehe Cools, 2011; Cools & D'Esposito, 2011; Frank & Fossella, 2011 für Übersichtsarbeiten). Dies mag zum einen methodenbedingt sein (dopaminerg-basierte PET-Studien erbringen meist striatale Befunde, da gerade im Vergleich zum PFC dort eine vielfach höhere Dichte an dopaminergen Rezeptoren zu finden sind), zum anderen können neuere Studien aber auch belegen, dass z.B. der D2-Antagonist Sulpirid mit Veränderungen im striatalen BOLD-Signal während Manipulationsprozessen (nicht aber mit Speicherprozessen) innerhalb des Arbeitsgedächtnisses korreliert (Dodds et al., 2009) und ferner dopaminerge Substanzen auf die funktionale Konnektivität zwischen Striatum und PFC einwirken (Wallace, Vytlačil, Nomura, Gibbs, & D'Esposito, 2011): Bromocriptin erhöht die

frontostriatale funktionale Konnektivität in Probanden mit geringer Arbeitsgedächtniskapazität, was von einer Leistungsverbesserung begleitet wird, während bei Probanden mit hoher Kapazität eine Reduktion der funktionalen Konnektivität mit begleitender Leistungsver schlechterung zu beobachten ist.

Neuere Modell-Entwicklungen zeigen einen deutlichen Trend zur Annahme, dass striatalem und präfrontalem Dopamin unterschiedliche qualitative Rollen zu fallen (siehe Abbildung 2-1 A). Während der PFC mit der Stabilisierung von Reizrepräsentationen in Verbindung gebracht wird, was allem Anschein nach vor allem durch D1-Rezeptoren bewerkstelligt wird, fällt striatalen D2-Rezeptoren die Aufgabe zu, Repräsentationen zu aktualisieren und um neue Informationen aus der Umwelt zu ergänzen ("updating", kognitive Flexibilität). "Flexibilität vs. Stabilität" oder auch "Aufrechterhaltung vs. Updating" scheinen nach der aktuellen Literatur als besonders dopaminerg-sensitive Facetten des Arbeitsgedächtnisses durchaus konsensfähig, auch wenn die vorgeschlagenen Modelle sich im Detail unterscheiden (Cools, 2011; Cools & D'Esposito, 2011; Frank & Fossella, 2011).

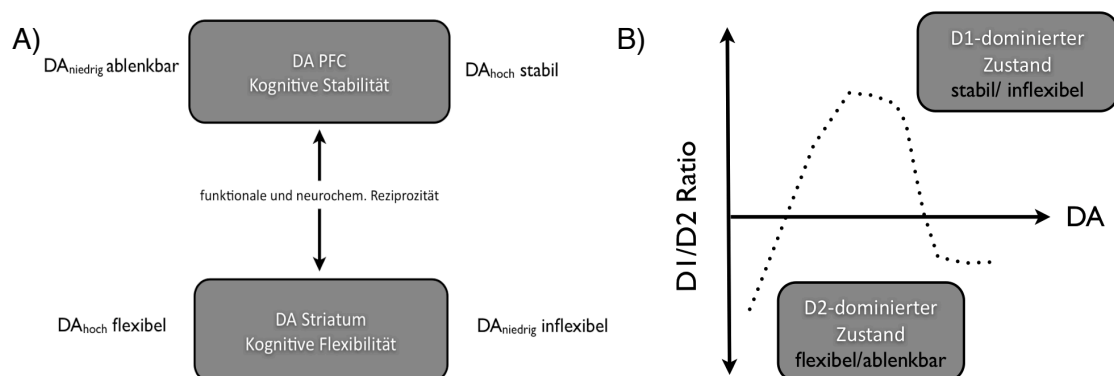


Abbildung 2-1: Modelle zur Bedeutung von Dopamin für die Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance. (A) Modell nach Cools (2008): Dopamin im präfrontalen Cortex (PFC) fördert kognitive Stabilität, während Dopamin im Striatum kognitive Flexibilität fördert. DA = Dopamin. (B) Modell nach Durstewitz und Seamans (2008): In Abhängigkeit von der tonischen Dopaminkonzentration ändert sich das Aktivierungsverhältnis von D1 zu D2 Rezeptoren. Bei einem D2-dominierten Zustand wird flexibles, aber leicht ablenkbares Denken begünstigt, während unter D1-dominierten Bedingungen Repräsentationen stabil aufrechterhalten werden können, was aber zu Lasten der Flexibilität geht.

So nimmt z.B. ein Alternativmodell von Durstewitz und Seamans (2008) an, dass das Verhältnis von D1 zu D2-Rezeptoraktivierung im PFC mit Stabilität vs. Flexibilität verbunden ist. Aufgrund der hohen Sensitivität der D2-Rezeptoren für

niedrige und hohe Dopaminkonzentrationen, dominieren D1-Zustände vor allem bei mittleren DA-Leveln (siehe Abbildung 2-1 B).

Gerade auch im Bereich der kognitiven interindividuellen Unterschiede wurde der COMT-Polymorphismus als Kandidaten-Gen untersucht und es entwickelte sich ein Modell, dass die in Abschnitt 1.2.1 dargestellte Theorie tonischer und phasischer Dopaminaktivität zugrunde legt. Das Modell zur Modulation der tonisch-phasischen Dopaminaktivität durch den COMT-Polymorphismus (Bilder et al., 2004) nimmt an, dass das Met-Allel mit einer erhöhten tonischen und einer verminderten phasischen Dopaminaktivität assoziiert ist und für das Val-Allel das genau umgekehrte Muster tonischer und phasischer Dopaminaktivität gilt. Die sich hieraus ergebende Konsequenz ist nach Bilder und Kollegen, dass Met-Allel-Träger Vorteile bei der Ausführung von Arbeitsgedächtnisprozessen (und insbesondere bei zentral exekutiven Prozessen) haben, da sie in einem Aktivierungszustand sind, der eine hohe Stabilität von Repräsentationen gewährleistet. Prozesse, die allerdings Flexibilität benötigen, sind bei dieser Genotypgruppe jedoch beeinträchtigt. Kognitive Stabilität wird in diesem Modell durch die tonische Aktivierung in einem dorsomedialen System bedingt (zentrale Strukturen sind hier der frontale Cortex und das dorsale Striatum), während für Flexibilität die phasische Aktivierung in einem ventrolateralen System von Bedeutung ist, dessen Zentrum vor allem im orbitofrontalen Cortex und Amygdala gesehen wird (Bilder et al., 2004). Eine kürzlich erschienene Meta-Analyse kommt zu dem Schluss, dass sich der COMT-Polymorphismus auch auf die Aktivierung im präfrontalen Cortex auswirkt (Mier, Kirsch & Meyer-Lindenberg, 2010): Träger der Met-Variante weisen stärkere Aktivierung bei emotionalen Verarbeitungsaufgaben auf als Val-Träger, während sich ein umgekehrtes Muster für kognitive Aufgaben wie Wisconsin Card Sorting Test, n-back-Aufgaben und Enkodierungsaufgaben zeigt (höhere PFC-Aktivierung bei Val-Trägern im Vergleich zu Met-Trägern). Die erhöhte Aktivierung wird in diesem Kontext als einer weniger effizienten Verarbeitung interpretiert. Auf der Verhaltensebene geben Reaktionszeiten und Fehlerdaten ebenfalls Hinweise auf funktionale Unterschiede zwischen Trägern der Val- und der Met-Allele, wobei Val-Träger meist als beeinträchtigt dargestellt wurden (Aguilera et al., 2008; Bruder et al., 2005; Egan et al., 2001; Malhotra et al., 2002; siehe Tsai et al., für einen negativen Befund). Besondere Bedeutung hat, dass sich die beschriebenen

Unterschieden zwischen Val- und Met-Trägern durch dopaminerge Substanzen umkehren lassen. Mattay und Kollegen (2003) konnten beispielsweise zeigen, dass durch Amphetamin, die Reaktionszeiten und die frontolaterale Aktivität bei Val-Trägern im Vergleich zu einer Placebogruppe reduzieren lässt, während bei homozygoten Met-Allel-Träger eine Leistungsver schlechterung mit begleitendem Anstieg in der frontolateralen Aktivität im Vergleich zur Placebokontrolle zu verzeichnen war. Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass der COMT-Polymorphismus jedoch auch schon mit der striatalen Aktivität während der Aufgabenbearbeitung in Verbindung gebracht wurde (Krugel, Biele, Mohr, Li, & Heekeren, 2009; Tan et al., 2007).

2.1.2 Arbeitsgedächtnis und Extraversion

Studien zu Extraversion und Arbeitsgedächtnis sind eher rar (J. R. Gray & Braver, 2002; J. R. Gray et al., 2005; Lieberman & Rosenthal, 2001)⁷. Lieberman und Rosenthal (2001) gingen in ihrer Studie davon aus, dass die bessere soziale Fertigkeit Extravertierter in einer höheren Multitaskingfähigkeit begründet liegt und diese wiederum maßgeblich auf zentral exekutive Prozesse zurückzuführen ist. Sie konfrontierten 23 männliche und weibliche Probanden mit n-back-Aufgaben (0-back bis 3-back mit Buchstaben) als Maß für die Effizienz der zentralen Exekutive und mit einer digit span Aufgabe, als Maß der Speicherkapazität. Während die Speicherkapazität nicht mit Extraversion assoziiert war, konnte im n-back-Paradigma gezeigt werden, dass die Reaktionszeiten in den zentral exekutiv-beanspruchenderen Stufen 2 und 3 mit Extraversion korrelierte (0-back $r = -.18$; 1-back $r = -.34$; 2-back und 3-back $r = .42$). Solche Zusammenhänge waren jedoch nicht für die Fehlerzahl zu beobachten, so dass Lieberman und Rosenthal zum

⁷ Eine Untersuchung von Lieberman (2000) untersuchte zwar auch Extravertierte und Introvertierte in Bezug auf ihre Leistung in einem Sternberg-Paradigma, diese Aufgabe erfasst jedoch nur Speicherprozesse und nicht zentral exekutive Koordinationsleistungen. Dennoch wird die schnellere Reaktionszeit Extravertierter bei einer Setgröße von 1 als ein Indiz gewertet, dass Introvertierte im Vergleich zu Extravertierten über eine schlechtere zentral exekutive Leistungsfähigkeit verfügen. Diese Interpretation der Daten ist logisch schlicht nicht nachzuvollziehen, da eine Setgröße von 1 bedeutet, dass man sich einen Targetreiz merken muss und diesen dann in einer Reihe von Probereizen identifizieren muss. Dies stellt in den meisten Auswertungen von Sternberg-Aufgaben eine attentionale Kontrollbedingung dar. Die Untersuchung ist daher - entgegen ihres Titels - nicht geeignet, um Aussagen über eine dopaminerge Kopplung von Extraversion und zentraler Exekutive zu treffen.

Schluss kamen, dass Extravertierte im Vergleich zu Introvertierten über bessere zentral exekutive Fähigkeiten verfügen, da ihr dopaminerges Grundarousal auf der angenommenen umgekehrt U-förmigen Relation zwischen Dopamin und Arbeitsgedächtnisleistung im optimalen Bereich liegt, während Introvertierte weit vom Optimum entfernt liegen. Auch Jeremy Gray legte zwei Arbeiten vor, in denen n-back-Aufgaben zum Einsatz kamen und Extraversion / BAS auf der Persönlichkeitsebene betrachtet wurde. In einer groß angelegten Verhaltensstudie ($N = 129$) konnte beobachtet werden, dass Trait BAS moderat mit dem Signalentdeckungsparameter d' korrelierte ($r = .27$), jedoch nicht mit der Reaktionszeit ($r = .01$). Für eine zusätzlich mit fMRI untersuchte Sub-Stichprobe von 14 Probanden konnte in dieser Arbeit ferner gezeigt werden, dass das BAS hoch negativ mit der Aktivierung in dorsalen ACC-Arealen zusammenhing ($r > .65$). Gray und Braver (2002) interpretierten dieses Muster ebenfalls als Hinweis darauf, dass Extravertierte über zumindest einen effizienteren zentral-exekutiven Prozess verfügen (J.R. Gray & Burgess, 2004). Eine Replikation der Verhaltensergebnisse in einer Stichprobe von 53 Probanden scheiterte (J. R. Gray et al., 2005), jedoch erwies sich der Zusammenhang zwischen BAS und dorsaler ACC-Aktivierung während der Aufgabenbearbeitung als replizierbar, auch wenn der Effekt deutlich kleiner war ($r = -.28$). In dieser letztgenannten Studie fanden sich außerdem negative Korrelationen mit parietalen ($r = -.28$) und lateral-präfrontalen ($r = -.42$) Arealen. Auch eine weitere fMRT-Studie fand Korrelationen zwischen der Aktivierung des ACCs und des DLPFCs mit Extraversion ohne auf der Verhaltensebene eine bedeutsame Assoziation zu berichten, was aber auch angesichts eines zu erwartenden maximal moderaten Effekts und einer Stichprobe von 11 Personen nicht überrascht (Kumari, ffytche, Williams, & Gray, 2004). Kumari und Kollegen (2004) berichten hierbei jedoch eine steigende Aktivierung des DLPFC und des ACC mit steigenden Extraversionswerten und erklären die Unterschiede zwischen ihrer Studie und der von Gray und Braver (2002) mit unterschiedlicher Methodik und Dauer der Untersuchung. Die in allen Arbeiten zu Arbeitsgedächtnis und Extraversion zugrundeliegende Annahme, dass die Kovariation von ACC-Aktivierung bzw. Verhaltensmaßen mit Traits des Extraversionsspektrums auf einer gemeinsamen dopaminergen Fundierung fußt, wurde bisher nicht experimentell untersucht.

Zur Neuropsychopharmakologie des Arbeitsgedächtnisses kann man kompakt zusammenfassen, dass eine dopaminerge Modulation von Arbeitsgedächtnisfunktionen sehr gut belegt ist und die Quellen dieser Modulation im PFC sowie im Striatum zu verorten sind. Obwohl der Trend in der Arbeitsgedächtnisforschung auf Switching, Set-shifting und andere Reversal-Aufgaben umgeschwenkt hat, um die Flexibilität-Stabilitäts-Dimension gezielt untersuchen zu können, ist die verfügbare Literatur zu Arbeitsgedächtnis und Extraversion auf das n-back-Paradigma beschränkt. N-back-Aufgaben sind jedoch nicht in der Lage, Flexibilität und Stabilität eindeutig zu trennen. Bei anspruchsvollen n-back Varianten wie 2- und 3-back laufen vielfältige Prozesse ab wie [1] Enkodierung, [2] Vergleich zwischen dem präsentierten Reiz und dem Arbeitsgedächtnisinhalt (n-back zuvor), [3] Reaktion auf Basis des Ergebnisses des Vergleiches, [4] Aktualisierung des Arbeitsgedächtnisinhaltes im Umfang von n samt zeitlicher Kodierung (Reihenfolge), [5] Abspeicherung der Items mit den entsprechenden zeitlichen Codes und [6] Rehearsal zur Aufrechterhaltung des Arbeitsgedächtnisinhaltes (J. D. Cohen et al., 1997). Betrachtet man diese Subprozesse, dann wird deutlich, dass sowohl Flexibilität als auch Stabilität als kognitive Komponenten eine Rolle spielen, wobei mit steigender Belastung des Arbeitsgedächtnisses (mit steigendem n) auch die Bedeutung der optimalen Balance zwischen Flexibilität/Updating und Aufrechterhaltung / Distraktorabschirmung für eine erfolgreiche Bewältigung der Aufgabe mehr an Bedeutung gewinnt. Während bei einer 0-back Aufgabe Updating keine Rolle spielt, da nur ein bestimmter Reiz in einer Sequenz wiedererkannt werden soll, kommt bereits bei einer 1-back-Aufgabe das Updating als Prozess hinzu: Jeder neu präsentierte Reize muss gespeichert werden, da er als Vergleichsreiz für den nächsten Stimulus dient. Bei 2-back und 3-back wird dann zusätzlich die Abschirmung bedeutsamer, da stetig Stimulussequenzen aktualisiert und abgeschirmt werden müssen. Insgesamt kann man festhalten, dass es einige empirische Belege für eine extraversionsbasierte Modulation der arbeitsgedächtniskorrelierten Aktivität im frontalen Cortex gibt. Auf der Verhaltensebene sind die Ergebnisse jedoch sehr durchwachsen, obwohl alle hier referierten Studien das gleiche Paradigma (2- und 3-back-Tasks) im Zusammenhang mit Extraversion betrachtet haben.

2.1.3 Überblick Manuskript I

Chavanon, Wacker & Stemmler (2007). Evidence for a dopaminergic link between working memory and agentic extraversion: An analysis of load-related changes in EEG alpha 1 activity. *Biological Psychology*, 74, 46-59.

Die erste empirische Studie der vorliegenden Arbeit (vgl. Kapitel 3) baut auf den in den letzten Abschnitten beschriebenen empirischen Befunden auf. Sie beschäftigte sich mit der experimentellen Prüfung der Annahme, dass (agentische) Extraversion aufgrund einer gemeinsamen dopaminergen Verankerung ein Prädiktor der Arbeitsgedächtnisleistung und der arbeitsgedächtnisbezogenen Hirnaktivierung ist. Hierzu wurde N = 40 männlichen Probanden, die entweder extrem hohe oder extrem niedrige Werte in agentischer Extraversion aufwiesen, in einer randomisierten und doppel-blinden Versuchsanordnung entweder ein Placebo oder 200 mg Sulpirid verabreicht. Rund 2.5 Stunden nach der Einnahme der Substanzen bearbeitete jeder Proband vier n-back-Aufgaben (0-, 1-, 2-, 3-back), die sich im Ausmaß der Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses (kurz "load") unterschieden. Als abhängige Variablen wurden die Reaktionszeiten auf hoch-interferierende Distraktoren sowie die niedrig frequente Alpha-1 Aktivität an frontalen vs. parietalen Elektroden sowie die parietale Asymmetrie während der Aufgabenbearbeitung erfasst. Es zeigte sich, dass sowohl die Reaktionszeit auf hoch interferierende Distraktoren als auch die anteriore vs. posteriore Alpha 1 Aktivität sensitiv für extraversionsbasierte Unterschiede in der Wirkung von Sulpirid waren. Konkret zeigte sich, dass unter Placebo-Bedingungen niedrig extravertierte Probanden einen stärkeren linearen Anstieg der Reaktionszeiten mit steigender Belastung des Arbeitsgedächtnisses aufwiesen als hoch Extravertierte. Diese Unterschiede drehten sich unter Sulpirid um, so dass hoch Extravertierte mit steigender Belastung des Arbeitsgedächtnisses einen bedeutsam steileren linearen Anstieg in den Reaktionszeiten aufwiesen als niedrig Extravertierte. Im EEG konnte für die anteriore vs. posteriore Alpha 1 Aktivität beobachtet werden, dass hoch und niedrig Extravertierte unter Placebo mit steigendem Load einen gegenläufigen kubischen Trend aufwiesen und sich dies unter Sulpirid umgekehrte. Dieses Befundmuster war vor allem auf die parietale Komponente des EEG-Maßes zurückzuführen.

Die Befunde werden als Hinweis für eine gemeinsame dopaminerge Verbindung zwischen Extraversion und Arbeitsgedächtnis gewertet sowie als ein weiterer Beleg für Depues Theorie. Besonderes Augenmerk wird in der Diskussion auf eine mögliche Erklärung der parietalen Lokalisierung der Effekte sowie des kubischen Verlaufs über die Stufen der ansteigenden Arbeitsgedächtnisbelastung hinweg gelegt. In Kapitel 6 werden die Ergebnisse im Licht der aktuellen Modelle neu diskutiert und im Gesamtkontext aller vorgelegten empirischen Studien eingeordnet. Hierbei wird das zentrale Thema sein, inwieweit sich die von Depue angenommene größere kognitiv-behaviorale Flexibilität hoch agentisch Extravertierter in diesen Daten empirisch zeigen lässt.

2.2 KORRELATE AUF DER EBENE DER GEHIRNAKTIVITÄT

2.2.1 Elektro corticale Indikatoren im Ruhe-EEG

Der vielversprechendste (und definitiv auch beliebteste) elektro corticale Indikator für emotional-motivationale States und Traits war in den letzten 20 Jahren die frontale Alpha-Asymmetrie (Allen, Coan, & Nazarian, 2004; Coan & Allen, 2004), welche eng mit den Arbeiten von Richard Davidson in Zusammenhang steht. Im Laufe der Jahre wurden verschiedene psychologische Konstrukte und Modelle zur Interpretation der frontalen Asymmetrie herangezogen, so dass neben einem Valenz-Modell, das annahm, dass eine linksfrontale Aktivierung mit positiven und eine rechtsfrontale Aktivierung mit negativen Emotionen gekoppelt ist, weitere Modelle existieren. Das Modell der motivationalen Richtung nimmt beispielsweise an, dass die Handlungstendenz einer Emotion die frontale Lateralisierung determiniert (Harmon-Jones & Allen, 1998), während das BIS-BAS-Modell der anterioren Hemisphärenasymmetrie davon ausgeht, dass sowohl Annäherung als auch Rückzug linkslateralisiert sind und nur Verhaltenskonflikt im Sinne des Gray'schen BIS zu einer rechtsfrontalen Alpha-Asymmetrie führt (Wacker, Heldmann, & Stemmler, 2003). Eine alternative Vorstellung über die Relation der Gray'schen Persönlichkeitsdimensionen in Bezug auf die frontale Asymmetrie wurde von Sutton und Davidson lanciert und erfolgreich geprüft (Sutton & Davidson, 1997): Die Annahme war, dass linksfrontale Aktivierung mit dem BAS und rechtsfrontale Aktivierung mit dem BIS assoziiert sind. Während sich für das BIS in Replikationsstudien schnell inkonsistente Befunde fanden (Coan & Allen, 2003;

Harmon-Jones & Allen, 1997), war jedoch lange die vorherrschende Meinung, dass das BAS durchaus konsistent mit einer linksfrontalen Aktivierung assoziiert ist. Eine kürzlich erschienene Meta-Analyse (Wacker, Chavanon, & Stemmler, 2010) zeigt jedoch eindrucksvoll, dass sich keine nennenswerten Zusammenhänge mit Traits aus dem BFS/BAS-Spektrum mit der frontalen Asymmetrie ergeben. Ganz anders sieht die Lage jedoch für die unter Ruhe-Bedingungen aufgezeichnete topographische Verteilung der Theta-Aktivität (4-8 Hz) aus.

Der erste Bericht zur posterioren vs. anterioren Theta-Aktivität findet sich in Wacker, Chavanon und Stemmler (2006), die sowohl BAS/BFS-Trait-Unterschiede als auch eine Modulation durch den D2-Antagonisten Sulpirid für dieses elektro corticale Maß berichten (siehe Spotlight). Wie aus der oben bereits erwähnten Meta-Analyse von Wacker et al. (2010) hervorgeht, konnte bereits in drei unabhängigen Stichproben repliziert werden, dass Extraversion positiv mit der unter Ruhebedingungen erfassten posterioren vs. anterioren Theta-Aktivität zusammenhängt. Bei meta-analytischer Integration zeigte sich ein kleiner bis mittlerer Effekt ($r = .21$). Betrachtet man das Spektrum (siehe Abbildung 2-2), so kann man festhalten, dass die extraversionsbasierten Effekte im gesamten niedrig frequenten Bereich (1-10 Hz; Delta-, Theta- und niedriges Alpha-Band) auftreten, aber der Peak mit Effektstärken von $r > .3$ im Bereich von 3-5 Hz zu lokalisieren ist.

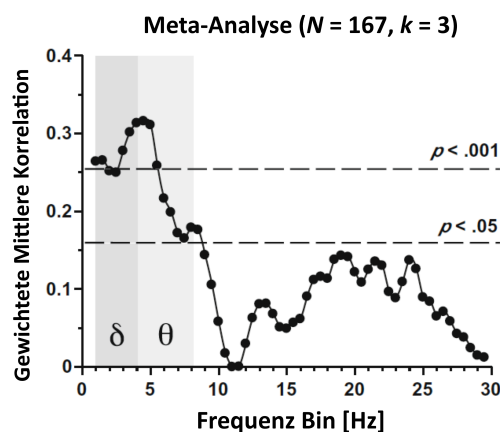


Abbildung 2-2: Gewichtete mittlere Korrelationen für den Zusammenhang zwischen agentischer Extraversion und posteriorer vs. anteriorer Aktivität im Frequenzbereich von 1 bis 30 Hz (Wacker et al., 2010, p. 173).

SPOTLIGHT

Wacker, Chavanon, & Stemmler (2006): Investigating the dopaminergic basis of extraversion in humans: A multilevel approach. *Journal of Personality and Social Psychology*, 91, 171-187

Ziel der Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen agentischer Extraversion und Dopamin über einen EEG-Indikator messbar zu machen. Aufgrund der gängigen EEG-Literatur wurden zwei EEG-Maße ausgewählt, um sie auf ihre Sensitivität für a) agentische Extraversion und b) eine pharmakologische Manipulation des MDS zu prüfen: Zum einen wurde die frontale Asymmetrie im Alpha-Band, die zum damaligen Zeitpunkt (Sutton & Davidson, 1997) als Trait-Maß für BAS-Prozesse angesehen wurde, geprüft und zum anderen ein neuer Indikator vorgestellt, der grob die topographische Verteilung der Theta-Aktivität abbildet. Letzteres basierte auf der Beobachtung von Schacter (1977), dass zwei funktional und topographisch unterschiedliche Theta-Aktivitätsmuster existieren: Zum einen eine sehr weitverteilte Theta-Aktivität mit posterior gelagertem Schwerpunkt, die funktional mit einer reduzierten Alertness assoziiert ist, und zum anderen eine frontozentrale Theta-Aktivität, die mit fokussierter Aufmerksamkeit, Effort und effektiver Stimulusverarbeitung in Verbindung gebracht wird (Asada, Fukuda, Tsunoda, Yamaguchi, & Tonoike, 1999). Es wurde angenommen, dass sowohl Alpha-Asymmetrie als auch ein Index, der die anteriore vs. posteriore Theta-Aktivität in Beziehung setzt, in der Lage sind, eine dopaminerge Manipulation sowie basale Unterschiede zwischen hoch und niedrig Extravertierten abzubilden. Als primäres Verhaltenskorrelat wurde das Arbeitsgedächtnis betrachtet, welches empirisch bereits mit Extraversion und mit Dopamin in Verbindung gebracht wurde (Arnsten, 1998; Lieberman & Rosenthal, 2001).

Methode

In einem placebo-kontrollierten, doppel-blinden Versuchsplan wurden jeweils 20 extrem hoch vs. extrem niedrig agentisch extravertierte Probanden zufällig einer von zwei Substanzbedingungen (Placebo, D2-Rezeptorantagonist Sulpirid 200 mg) zugeordnet. Rund 2.5 Stunden nach Einnahme der Substanzen wurde das EEG unter Ruhebedingungen abgeleitet (Aufzeichnung gegen verbundene Mastoiden). Da der Kern der agentischen Extraversion nach Depue und Collins (1999) in der Anreizmotivation liegt, wurde zusätzlich eine Prüfung unter anreizmotivationale Kontext vorgenommen. Hierzu wurden unterschiedlich beanspruchende Arbeitsgedächtnisaufgaben (n-back Aufgaben mit n=

0 bis n= 3) genutzt (Braver et al., 1997), bei denen die Probanden bei guter Leistung Süßigkeiten gewinnen konnten. EEG-Aufzeichnungen erfolgten jeweils nach den Aufgaben, während die Probanden auf die leistungsgekoppelte Belohnungsrückmeldung warteten. Nach Artefaktkorrektur und Segmentierung (Abschnitte: 1 Sekunde) wurde mittels Spektralanalyse die Theta- und Alpha-Aktivität für Fz, F3, F4 und Pz extrahiert. Als EEG-Maße wurden die frontale Asymmetrie als $\ln(\text{Alpha-Power F4}) - \ln(\text{Alpha-Power F3})$ sowie die anteriore vs. posteriore Theta-Aktivität als $\ln(\text{Theta-Power Fz}) - \ln(\text{Theta-Power Pz})$ getrennt für die unterschiedlichen Aufzeichnungen gebildet.

Ergebnisse

Für die frontale Asymmetrie gab es keinerlei Hinweise auf extraversions- oder substanzbedingte Effekte. Für den erstmalig benutzten Theta-Index zeigte sich hingegen Folgendes: Hoch und niedrig Extravertierte unter Placebobedingung unterschieden sich in der anterioren vs. posterioren Theta-Aktivität: Niedrig Extravertierte wiesen im Vergleich zu hoch Extravertierten eine relativ stärkere anteriore Theta-Aktivität auf. Unter 200 mg Sulpirid drehte sich dieses Befundmuster um, so dass hoch extravertierte Probanden nach Einnahme des D2-Antagonisten eine stärkere anteriore Theta-Aktivität aufwiesen als agentisch Introvertierte. Ferner zeigte sich, dass dieser Umkehrungseffekt analog auch für die Wartephase nach den n-back Aufgaben galt (Ausnahme 0-back-Aufgabe). Neben diesen Effekten in der EEG-Theta-Aktivität wurden auch auf der Verhaltensebene extraversionsbasierte Unterschiede deutlich, die durch Sulpirid umgedreht wurden. Für die anspruchsvollen 2- und 3-back-Aufgaben zeigte sich, dass niedrig Extravertierte im Vergleich zu hoch Extravertierten längere Reaktionszeiten aufwiesen. Unter Sulpirid konnte hingegen beobachtet werden, dass niedrig Extravertierte schneller reagierten als hoch Extravertierte.

Diskussion

Die Befunde sprechen dafür, dass die topographische Verteilung der Theta-Aktivität sowie die Reaktionszeiten in 2- und 3-back Aufgaben sensitiv für eine Manipulation mit dem selektiven D2-Rezeptorantagonisten Sulpirid sind. Ferner werden diese Substanzeffekte stark und spezifisch durch die Ausprägung in agentischer Extraversion moduliert. Offen bleibt jedoch, wie die entgegengesetzte Substanzeffekte bei intro- und extravertierten Probanden zu erklären sind, da aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften von Sulpirid nicht nur eine inverse U-Funktion in der Lage ist, die Befunde zu erklären, sondern auch Unterschiede im Wirkungsverlauf berücksichtigt werden müssen.

Insbesondere verweisen die molekulargenetischen Assoziationsstudien von Wacker und Kollegen (Köhler et al., under review; Wacker & Gatt, 2010) darauf, dass für dieses recht simple und ökonomische EEG-Maß eine genetisch bedingte dopaminerge Grundlage zu bestehen scheint. Auch wenn die bisherige Forschung zur Bedeutung der posterioren vs. anterioren Topographie langsamer Frequenzanteile als dopaminerg-sensitiver Indikator für agentische Extraversion vielversprechend ist, so sind einige zentrale Punkte bislang ungeklärt: Zum einen stellt sich die Frage, welche Hirnstrukturen an der Generierung dieses EEG-Indexes beteiligt sind und welche funktionale Bedeutung ihm obliegt. Weiterhin steht eine Replikation der Befunde von Wacker et al. (2006) noch aus sowie die Klärung der Frage, welche Mechanismen dem beobachteten Umkehrungseffekt zugrunde liegt. Letzteres kann auch die Interpretation des im ersten Manuskript berichteten Umkehrungseffekt bereichern. In den folgenden beiden Abschnitten werden die gerade genannten Fragen näher beleuchtet und die Beiträge der vorliegenden Dissertation zur Klärung dieser Fragen jeweils umrissen.

2.2.2 Neuroanatomische Korrelate der Extraversion

Möchte man neuroanatomisch Korrelate identifizieren, so ist es zunächst empfehlenswert, dies getrennt für kognitive und emotionale Paradigmen sowie für Ruhebedingungen zu tun. Zur Aufzeichnung unter Ruhebedingungen muss angemerkt werden, dass diese die mit Abstand am wenigsten standardisierte Aufzeichnungssituation darstellt, da die Probanden gänzlich sich selbst und ihren Gedanken überlassen sind. Die Tabellen 2-1 bis 2-3 geben eine Übersicht über bildgebende Studien, die sich unter drei sehr unterschiedlichen Grundsituationen (Ruhe, emotionale und kognitive Tasks) mit Korrelaten der Extraversion beschäftigt haben. Insgesamt zeigen diese Übersichten, dass Extraversion konsistent Beziehungen zur ZNS-Aktivität in Ruhe, unter Stimulation mit affektiven Reizen und bei kognitiver Beanspruchung zu haben scheint und hier v.a. mit Strukturen, die eine hohe D2-Rezeptor-Dichte aufweisen oder zentral für das Belohnungssystem

sind (ventromedialer PFC, ACC, Striatum, medialer orbitofrontaler Cortex).⁸ Dies wird auch durch die bereits vorgestellten Rezeptorbindungsstudien unterstützt (siehe auch Abschnitt 1.4.2). Die insgesamt zu konstatierenden Inkonsistenzen bezüglich der Richtung der Zusammenhänge sind z.T. auf methodische Unterschiede zurückzuführen wie z.B. Aufgabe, konkrete Instruktion zur Aufgabe, eingesetzte Technik zur Bildgebung, Zusammensetzung der Stichproben, verwendete Skala zur Erfassung der Extraversionsfacette (z.B. Fischer et al. 1997: nur Frauen; Johnson et al., 1999: Männer und Frauen).

Versucht man nun diese Ergebnisse der Imaging-Verfahren mit dem elektocorticalen Maß der posterioren vs. anterioren Theta-Aktivität in Verbindung zu bringen, um so eine Hypothese zu den neuralen Quellen des EEG-Indexes zu generieren, dann kann man als "Hauptverdächtige" guten Gewissens das ACC sowie striatale und posteriore Hirnregion in Betracht ziehen. Vor allem eine Beteiligung des ACCs wird auch durch weitere Befunde nahegelegt. So konnte in einer Vielzahl an EEG/MEG-Quellenlokalisierungsstudien gezeigt werden, dass der Ursprung einer frontozentralen Theta-Aktivität im medialen PFC und ACC liegt (Asada et al., 1999; Ishii et al., 1999; Korb, Hunter, Cook, & Leuchter, 2009; Pizzagalli, Oakes, & Davidson, 2003). Ferner ist das ACC eine der wichtigsten Targetstrukturen der MDS-Projektionen in den Cortex (Allman, Hakeem, Erwin, Nimchinsky, & Hof, 2001) sowie erwiesenermaßen auch sensitiv für pharmakologische Manipulationen des MDS (Vollm et al., 2004).

⁸ Belohnungsprozesse und -informationen sind allem Anschein nach fraktioniert (Elliott, Newman, Longe, & Deakin, 2003). So werden ACC und Striatum vermehrt mit der Antizipation von Belohnungen assoziiert, während der orbitale und mediale PFC mit konsumatorischen Aspekten verknüpft sind (Dillon et al., 2008; Yacubian et al., 2006; Yacubian et al., 2007). Es sei angemerkt, dass gerade die Antizipation von Relevanz ist, da diese Phase emotional-motivational mit "wanting" bzw. Erwartung/Vorfreude verbunden ist und damit direkt im Zentrum des Konstrukts der agentischen Extraversion liegt, während die Konsumationsphase emotional mit "liking"/Genießen/Wertschätzen einher geht und damit konstruktfernere Prozesse beschreibt. Neben dieser für die vorliegende Dissertation bedeutenden Dissoziation werden aber auch noch weitere Unterscheidungen für Belohnungsprozesse in der Literatur berichtet, die zumindest erwähnt sein sollen. Aufgrund der Beobachtung, dass das ventrale Striatum auch bei aversiven Stimuli aktiviert wird, ist eine Assoziation dieser Struktur mit der Kodierung von Salienz (Horvitz, 2000; Zink, Pagnoni, Martin-Skurski, Chappelow, & Berns, 2004) denkbar. Valenzinformationen scheinen hingegen vor allem im OFC verarbeitet zu werden (Knutson, Adams, Fong, & Hommer, 2001; O'Doherty, Kringelbach, Rolls, Hornak, & Andrews, 2001).

Tabelle 2-1: Übersicht zu Studien mit bildgebenden Verfahren zum Zusammenhang zwischen Extraversion und Hirnaktivierung unter Ruhebedingungen.

Autor	N (Alter)	Skala	Methode	Anatomische Region	r
Deckersbach et al. (2006)	20 w, (MW 25)	NEO-FFI	PET	OFC	+
Ebmeier et al., (1994)	12 m, 21 w (MW 54)	EPQ	SPECT/ ROI	ACC Frontale, temporale, and parietale Areale, Basalganglien, Thalamus	+ ns
Fischer, Wik, & Fredrikson (1997)	30 w (MW 32)	NEO-PI-R	PET	Caudatus, Putamen, sek. visueller Cortex OFC, DLPFC, temporopolarer Cortex, ACC, PCC	+ ns
Hermes (2007)	19 m, 19 w (MW 25)	EPQ-RK	CASL	Striatum, FC, ACC, temporopolarer Cortex, Insula	- +
Johnson et al. (1999)	10 m, 8 w (MW 29)	NEO-FFI	PET	I : FC, Broca Areal, Insula/Putamen, Thalamus, ACC, anteriöer TC , Hippocampus E: ACC, posteriore Insula, AMY, Pulvinar, TC	+ +
Kim, Hwang, Park, & Kim (2008)	20 m (MW 23.5)	EPQ-R	PET	Putamen, mittlerer TC, präcentraler Gyrus	+ -
O'Gorman et al. (2006)	15 m, 15 w (MW 28)	EPQ-R	CASL	Cerebellum, Cuneus, Thalamus, Caudatus Putamen, Inferior FC	+
Stenberg (1990)	19 m, 18 w (MW 34)	EPI	133-xenon / ROI	TC Broca/frontal PC, OC	- + ns
Volkow et al., (2011)	23 m, 24 w (MW 32)	MPQ PEM	PET /ROI	OFC, ACC, FC, Precuneus, TC	+

Anmerkung: r = Korrelation, Anzahl m= männliche, w= weibliche Probanden; PET = Positronen Emissions -Tomographie, SPECT = Single Photon Emission Computer Tomographie, CASL = Continous arteriel spin labeling, OFC= orbitofrontaler Cortex, PFC = präfrontaler Cortex, dIPFC = dorsolateraler präfrontaler Cortex ,vmPFC = ventromedialer Präfrontaler Cortex, FC = frontaler Cortex, TC= temporaler Cortex, PC = parietaler Cortex, PPC= posteriorer parietaler Cortex, OC = occipitaler Cortex AMY = Amygdala, rACC = rostraler anteriorer cingulärer Cortex, dACC= dorsaler anteriorer cingulärer Cortex, PCC= posteriorer Cingulärer Cortex, NAcc = Nucleus accumbens. ROI = Regions of Interest Analyse. NEO-FFI = NEO-Fünf-Faktoren Inventar, NEO-PI-R = revidiertes NEO- Persönlichkeits-Inventar, EPQ= Eysenck Personality Questionnaire, EPQ-R = revidierter Eysenck Personality Questionnaire, EPI = Eysenck Personality Inventory, MPQ-PEM = Multidimensional Personality Questionnaire Skala Positive Emotionalität. + = positive Korrelation mit Extraversion, - = negative Korrelation mit Extraversion.

Tabelle 2-2: Übersicht zu Studien mit bildgebenden Verfahren zum Zusammenhang zwischen Extraversion und Hirnaktivierung bei kognitiven Aufgaben.

Autor	N (Alter)	Skala	Methode/ Task	Region	r
Eisenberger, Lieberman, & Satpute (2005)	4 m, 10 w (MW 20–37)	EPQ	fMRI -oddball	rACC, lateraler PFC, lateraler PC dACC , medialer PPC	+ -
Gray & Braver (2002)	6 m, 8 w (range 19–27)	CW BIS/BAS	fMRI /ROI 2-back	Caudales und posterior-rostral ACC rACC, sgACC	- ns
Gray et al. (2005)	53	CW BIS/BAS	fMRI / ROI 2-back	PFC, PC, dACC rACC, sgACC	- ns
Kumari, ffytche, Williams, & Gray (2004)	11 m (MW 25)	EPQ-R	fMRI 2-back	DLPFC, ACC	+
Stenberg, Wendt, & Risberg, (1993)	8 m, 8 w (MW 29)	EPI	133-xenon /ROI mentale Rotation	TC FC, PC, OC	- ns
Yucel et al. (2007)	15 w, 13 m (range 22–48)	SPSRQ- BAS	MRS / ROI Multi-Source Interference Task	dACC	-

Anmerkung: r = Korrelation, Anzahl m= männliche w= weibliche Probanden; CW BIS/BAS= Carver & White BIS/BAS-Skalen, SPSRQ= Sensitivity for Punishment Sensitivity for Reward Questionnaire, EPQ= Eysenck Personality Questionnaire, EPQ-R = revidierter Eysenck Personality Questionnaire, EPI = Eysenck Personality Inventory. PET = Positronen Emissions -Tomographie, MRS = Magnetresonanztomographie, SPECT = Single Photon Emission Computer Tomographie, fMRI = funktionales Magnetresonanztomographie, OFC= orbitofrontaler Cortex, PFC = präfrontaler Cortex, dIPFC = dorsolateraler präfrontaler Cortex , FC = Frontaler Cortex, TC= Temporaler Cortex, PC = parietaler Cortex, OC= occipitaler Cortex; sg= subgenualer anteriorer cingulärer Cortex, rACC = rostraler anteriorer cingulärer Cortex, dACC= dorsaler anteriorer cingulärer Cortex, PCC= posteriorer Cingulärer Cortex. ROI = Regions of Interest Analyse. + = positive Korrelation mit Extraversion, - = negative Korrelation mit Extraversion.

Tabelle 2-3: Übersicht zu Studien mit bildgebenden Verfahren zum Zusammenhang zwischen Extraversion und Hirnaktivierung bei emotionalen Aufgaben.

Autor	N (Alter)	Skala	Methode	Aufgabe	Anatomische Region	r
Amin, Constable, & Canli, (2004)	7 m, 4 w (MW 23)	NEO-FFI	fMRI	emot. Dot-Probe-Task	Fusiformer Gyrus, midfrontaler Gyrus, Cerebellum	+
Beaver, Lawrence, Passamonti, & Calder (2008)	9 m, 13 w (MW 26)	CW BIS-BAS	fMRI / ROI	Faces Ärger-Neutral	AMY rACC, ventrales Striatum, Dorsales Striatum, PC, dlPFC	+ -
				Ärger-Trauer	AMY rACC, Ventrales Striatum, PC	+ - ns
Canli et al. (2001)	14 w (MW 26)	NEO-FFI	fMRI	IAPS positiv vs. negativ	FC, AMY, Striatum, ACC, TC	+
Canli, Amin, Haas, Omura, & Constable (2004)	6 m, 6 w (MW 23)	NEO-FFI	fMRI	emotionaler Stroop positiv vs. neutral	ACC Inferior FC	+
Canli, Silvers, Whitfield, Gotlib, & Gabrieli (2002)	11 w, 4 m	NEO-FFI	fMRI / ROI	Faces-Freude	AMY	+
Cohen, Young, Baek, Kessler, & Ranganath (2005)	9 m, 7 w (20–27)	BPI	fMRI	Gambling	medialer OFC, NAcc	+
Fruehholz, Prinz, & Herrmann (2010)	20 w (MW 23)	NEO-FFI	fMRI / ROI	Faces	sg ACC, AMY, rACC	-

Anmerkung: Anzahl m= männliche w= weibliche Probanden, BPI= Big 5 Personality Inventory, CW BIS/BAS= Carver & White BIS/BAS-Skalen, NEO-FFI = NEO-Fünf-Faktoren Inventar, IAPS= Internationale Affektive Bilderserie. Faces = Gesichtsausdrücke. fMRI = funktionales Magnetresonanz Imaging. ROI = Regions of Interest Analyse. dlPFC = dorsolateraler präfrontaler Cortex, FC = Frontaler Cortex, TC= Temporaler Cortex, PC = parietaler Cortex, PPC= posteriorer parietaler Cortex, AMY = Amygdala, r = Korrelation;+ = positive Korrelation mit Extraversion, - = negative Korrelation mit Extraversion.

Fortsetzung Tabelle 2-3

Autor	N (Alter)	Skala	Methode	Aufgabe	Anatomische Region	r
Haas, Omura, Amin, Constable, & Canli, (2006)	12 m (MW 22)	NEO-PI-R	fMRI / ROI	emotionaler Stroop	ACC	+
Hutcherson, Goldin, Ramel, McRae, & Gross (2008)	28 w (18–21)	NEO-PI-R	fMRI	Film erheiternd	FC, NcAcc, Putamen	-
Keightley et al. (2003)	3 m, 9 w	NEO-PI-R	PET	Induktion traurig	sgACC (E+/N- vs E-/N+)	+
Mobbs, Hagan, Azim, Menon, & Reiss (2005)	9 m, 8 w (MW 23)	NEO-FFI	fMRI	lustige Comics	TC, Insula, FC, vIPFC, OFC	+
Rapp et al. (2008)	10 m	STCI	fMRI	lustige Cartoons	Inferiorer PC Fasciculus occipito-frontalis, ACC	+ -
Reuter et al., (2004)	12 m, 12w (MW 28)	CW BIS/BAS	fMRI	IAPS Ekel Angst Erotik	Insula Insula Hippocampus– Parahippocampus	+ - -
Suslow et al. (2010)	30 w (MW 24)	NEO-FF	fMRI	Faces freudig traurig	Thalamus inferior FC, Putamen.	- -
Vaidya et al. (2007)	5 m, 7 w (MW 30)	NEO-FFI	PET	Geruch Angenehm Unangenehm	AMY, OC OC, inferiorer TC, Cerebellum	+ + -

Anmerkung: BPI= Big 5 Personality Inventory, CW BIS/BAS= Carver & White BIS/BAS-Skalen, NEO-FFI = NEO-Fünf-Faktoren Inventar, NEO-PI-R = revidiertes NEO- Persönlichkeits-Inventar, STCI = State-Trait Cheerfulness Inventory, Skala Humor, IAPS= Internationale Affektive Bilderserie. Face = Gesichtsausdrücke. PET = Positronen Emissions-Tomographie, fMRI = funktionales Magnetresonanz Imaging. ROI = Regions of Interest Analyse. OFC= orbitofrontaler Cortex, PFC = präfrontaler Cortex, vmPFC = ventromedialer Präfrontaler Cortex, FC = Frontaler Cortex, TC= Temporaler Cortex, PC = parietaler Cortex, PPC= posteriorer parietaler Cortex, AMY = Amygdala, sgACC= subgenualer anteriorer cingulärer Cortex, rACC = rostraler anteriorer cingulärer Cortex, dACC= dorsaler anteriorer cingulärer Cortex, PCC= posteriorer Cingulärer Cortex, NcAcc = Nucleus accumbens. + = positive Korrelation mit Extraversion, - = negative Korrelation mit Extraversion.

2.2.3 Überblick Manuskript II

Chavanon, M. L., Wacker, J., & Stemmler, G. (2011). Rostral anterior cingulate activity generates posterior versus anterior theta activity linked to agentic extraversion. *Cognitive, Affective, and Behavioral Neuroscience*, 11, 172-185.

Ausgehend von den vorangegangenen Überlegungen, explorierte die zweite empirische Arbeit dieser Dissertation, die neuronalen Generatoren der posterioren vs. anterioren Theta-Aktivität. Bezüglich der frontozentralen Komponente wurde eine Beteiligung des ACCs angenommen, während für die posteriore Komponente keine Lokalisierungsvorhersage getroffen werden konnte. Es wurde an einer Stichprobe von $N = 78$ männlichen Probanden mit extrem hohen oder niedrigen Werten in agentischer Extraversion ein 10-minütiges Ruhe-EEG erhoben. Unter Nutzung des Low-Resolution-Electromagnetic-Tomography-Algorithmus konnte festgestellt werden, dass sich zum einen die intracerebrale Theta-Aktivität des rostralen ACCs zwischen hoch und niedrig Extravertierten unterschied und dies zu $r = -.5$ mit der posterioren vs. anterioren Theta-Aktivität korrelierte. Dieser Befund ist vollkommen in Einklang mit der bisherigen Forschung aus fMRT und EEG-Studien und ist mit den Arbeiten von Pizzagalli zur Anhedonie konsistent (Pizzagalli, 2011). Um allerdings von einem intermediate brain-based phenotype sprechen zu können, ist es unerlässlich, zu spezifizieren, welche psychologischen Konstrukte und Prozesse den unter Ruhebedingungen aufgezeichneten Unterschieden in der Verteilung der Theta-Aktivität zugrunde liegen könnten. Dieser Aspekt wird in der zweiten empirischen Studie nur diskutiert, wobei aber in einem Pilotprojekt eine erste Prüfung der abgeleiteten Hypothese bereits erfolgreich vollzogen wurde (vgl. Kapitel 6).

2.2.4 Mechanismen paradoxer dopaminerger Effekte

Betrachtet man die paradoxen Effekte, die z.B. im Rahmen des Abschnitts 2.1.1 zum Zusammenhang von Dopamin und Arbeitsgedächtnis oder auch von Wacker und Kollegen (2006) für die posteriore vs. anteriore Theta-Aktivität berichtet wurden, dann trifft man immer wieder auf die zur Erklärung herangezogene Annahme, dass eine umgekehrt U-förmige Beziehung zwischen Dopamin und einer

abhängigen Variable bestünde und Personen, die sich in der dopaminergen Grundaktivität unterscheiden, durch eine Substanzeinnahme in Richtung Optimum (i.e. Leistungsverbesserung) bzw. auf den abfallenden Arm der umgekehrten U-Funktion (Leistungsverschlechterung) verschoben werden. Dies ist aber definitiv nicht die einzige Möglichkeit, wie man solche paradoxen Effekte erklären kann. Bevor auf diese Alternativen eingegangen wird, soll zunächst die Substanz, die in Wacker et al. (2006) und auch in der vorliegenden Dissertation eingesetzt wurde, näher betrachtet werden.

2.2.4.1 Sulpirid – Das Forschungswerkzeug der vorliegenden Dissertation

Sulpirid ist ein D2-Antagonist aus der Gruppe der sogenannten Bezamid-derivate, der bezüglich seiner klinischen Wirkung zwischen Neuroleptikum und Antidepressivum eingeordnet wird (Elbert & Rockstroh, 1993)⁹. Noradrenerge, cholinerge, histaminerge und GABA-erge Rezeptoren bleiben von Sulpirid unbeeinflusst (Caley & Weber, 1995).

Sulpirid weist eine deutliche interindividuelle Variabilität in den pharmakokinetischen Parametern auf, welche in der Tabelle 2-3 für die in den vorliegenden Studien genutzten Dosierungen (orale Verabreichung von 50, 200 und 400 mg) wiedergegeben sind. Nach Einnahme von Sulpirid stellt sich innerhalb von 1 bis 6 Stunden der Konzentrationsgipfel im Serum ein. Die Bioverfügbarkeit beläuft sich aber nur auf ungefähr 30% der eingenommen Dosis (Mauri, Bravin, Bitetto,

⁹ Sulpirid wird in Deutschland vornehmlich im Bereich der Pharmakotherapie akuter und chronischer Schizophrenie (300 bis 3000 mg/Tag oral) eingesetzt. Die therapeutischen Effekte stellen sich bei diesem Vorgehen nach 8 bis 12 Wochen ein. Sulpirid wird ferner zur Behandlung von Chorea Huntington, verminderter Laktation, Depression, tardiver Dyskinesie, Schwindel, Migräne und Zwölffingerdarmgeschwüren eingesetzt (Leszek & Podgorski, 2002). Da Sulpirid D2-Rezeptoren im Brechzentrum (Area postrema der Formatio reticularis) hemmt und dies antiemetische Effekte hat, wird es auch gegen Brechreiz eingesetzt z.B. im Rahmen von Chemotherapie. Kontraindikationen für die Gabe von Sulpirid sind Parkinson, Epilepsie, Schilddrüsenüberfunktion, Manie und Hypomanie, Herz-Kreislauf-erkrankungen und Lungenerkrankungen. Ferner wird empfohlen, Niereninsuffizienz und ausscheidungsorganische Beeinträchtigungen abzuklären. Als häufigste Nebenwirkungen des Präparats werden Mundtrockenheit, Schwindel, Kopfschmerz und Müdigkeit genannt (Wagstaff, Fitton, & Benfield, 1994). Insgesamt wird Sulpirid bei einmaliger Verabreichung von bis zu 400 mg als ein sehr gut verträgliches Präparat beschrieben, das Probanden in der Regel nicht von einem Placebo unterscheiden können (Mehta, Sahakian, McKenna, & Robbins, 1999; Meyer-Lindenberg, Rammsayer, Ulferts, & Gallhofer, 1997).

Rudelli, & Invernizzi, 1996), was auf eine langsame und unvollständige Absorption im gastrointestinalen Trakt zurückgeführt wird. Die Bio-Halbwertszeit beträgt unter der Voraussetzung einer intakten und voll funktionstüchtigen Niere zwischen 6 bis 8 Stunden (bei Nierenschädigungen: 20 bis 26 Stunden).

Tabelle 2-3: Pharmakokinetische Parameter (Mittelwert \pm 1 Standardabweichung) für Sulpirid bei verschiedenen, oral verabreichten Dosierungen (Kapsel, Tablette).

Sulpirid	Studie	Stichproben- charakteristika [§]	t _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)
50 mg				
Kapsel	Sugnaux et al. (2004)	N = 10 Männer MW _{Alter} = 28	2.3 \pm 0.7	77 \pm 18.6
Kapsel	Fachinformation Hennig Arzneimittel	Sulpivert® N = 24 Männer MW _{Alter} = k.A.	3	133 \pm 42.2
200 mg				
Kapsel	Bressolle et al. (1992)	N = 6 MW _{Alter} = 30	2.27 \pm 0.37	110 \pm 45
Tablette	Sugnaux et al. (2004)	N = 10 Männer MW _{Alter} = 28	3.50 \pm 2.5	243 \pm 46
Tablette	Lenhard et al. (1991)	N=16	3.62 \pm 1.03	344 \pm 123
Tablette	Lenhard et al. (1991)	MW _{Alter} = 27.5	3.50 \pm 1.27	244 \pm 132
Tablette	Fachinformation Hennig Arzneimittel	Sulpivert® N = 24 Männer MW _{Alter} = k.A.	2.42 \pm 0.7	417 \pm 156
400 mg				
Kapsel	Bressolle et al. (1992)	N = 6 MW _{Alter} = 30	3.15 \pm 1.2	980 \pm 340
Tablette	Huang et al. (2002)	N = 12 Männer MW _{Alter} = 22	3.83 \pm 1.79	1020 \pm 340

Anmerkung: t_{max} = Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration; C_{max} = maximale Plasmakonzentration. [§]Angaben zu den Stichproben: N = Stichprobenumfang (ohne weitere Angabe beide Geschlechter); MW_{Alter} = Altersdurchschnitt der Stichprobe in Jahren; k.A. = keine Angaben.

In zahlreichen Humanstudien, Tiermodellen und kontrollierten klinischen Studien (Rüther et al., 1999; Standish-Barry, Bouras, Bridges, & Watson, 1983; Verbeeck, Berk, Paiker, & Jersky, 2001; Vergoni, Forgione, & Bertolini, 1995) konnten Hinweise darauf gesammelt werden, dass Sulpirid einen biphasischen

Wirkungsverlauf aufweist: Auf eine vornehmliche Bindung an präsynaptische Autorezeptoren mit begleitender Steigerung des dopaminergen Transmitter-Turnovers folgt eine zunehmende postsynaptische Bindung mit dopaminergem Antagonismus, die schließlich dominiert. Dieser biphasische Verlauf ist an die Sulpirid-Konzentration im Plasma gebunden: Erst mit steigender Plasmakonzentration wird die präferentielle präsynaptische Bindung von einer zunehmenden postsynaptischen Bindung überlagert. Diesem konzentrationskorrelierten biphasischen Wirkungsverlauf entsprechend werden geringe Dosierungen (100 - 200 mg/Tag) zur medikamentösen Dauerbehandlung bei Depression eingesetzt, wobei der antidepressive Sulpirideffekt vornehmlich durch die Autorezeptor-Beeinflussung zurückgeführt wird (Drago, Arezzi, & Virzi, 2000). Ein antipsychotischer Sulpirideffekt wird hingegen erst bei höheren Dosierungen (> 300 mg/Tag) beobachtet und mit der postsynaptischen Wirkung in Verbindung gebracht (Meyer-Lindenberg et al., 1997).

2.2.4.2 Mögliche Mechanismen der paradoxen Wirkung von Sulpirid bei hoch und niedrig agentisch Extravertierten

Wie man aus den Angaben zu Pharmakodynamik und -kinetik von Sulpirid ablesen kann, besteht eine relativ große Variabilität in den Zeitpunkten bis zum Erreichen des Konzentrationsmaximums im Blutserum sowie ein biphasischer Wirkungsverlauf. Die von Wacker und Kollegen (2006) beobachteten Umkehrungseffekte könnten demnach auf extraversionsbasierten Unterschieden im biphasischen Wirkungsverlauf von Sulpirid beruhen. Konkret wäre der beobachtete Umkehrungseffekt beispielsweise dadurch erklärbar, dass zum Zeitpunkt der Laboruntersuchung bei Introvertierten noch eine durch präsynaptische Autorezeptoren bedingte agonistische Sulpiridwirkung mit begleitendem Anstieg dopaminerger Aktivität und einer Verhaltenserleichterung (Parietalisierung der Theta-Aktivität mit schnelleren Reaktionszeiten) vorlag, während bei Extravertierten der postsynaptische Antagonismus mit Reduktion der dopaminergen Aktivität und einer Verringerung der behavioralen Facilitation bereits dominierte (Frontalisierung der Theta-Aktivität mit langsameren Reaktionszeiten).

Testet man nur in einem Zeitfenster von 2-3 Stunden nach Substanzeinnahme, so kann man post-hoc also nicht sicherstellen, dass man einen präsynaptischen Effekt in der einen Trait-Gruppe nicht mit einem postsynaptischen Substanzeffekt in der anderen vergleicht. Neben diesem einfachsten Fall eines differentiellen Wirkungsverlaufs, in Form einer zeitlichen Verschiebung der prä- und postsynaptischen Wirkmaxima (siehe auch Abbildung 2-3) sind jedoch auch komplexere Muster differentieller Zeitverläufe vorstellbar wie z. B. gleichzeitige Unterschiede in den Latenzen und Amplituden der Wirkmaxima, die für eine differentielle Sensitivität für prä- und postsynaptische Sulpirid-Effekte sprechen würden. Wenn solche differentielle Wirkungsverläufe oder die differentielle Gewichtung prä- und postsynaptischer Effekten die von Wacker und Kollegen (2006) beobachtete Interaktion von Extraversion und dopaminerger Medikation vollständig aufklären, wäre der Theta-Index als ein direktes Maß der dopaminergen Aktivität zu verstehen, bei dem – wie oben angedeutet – eine Theta-Frontalisierung der postsynaptisch bedingten dopaminergen Response auf Sulpirid entspricht.

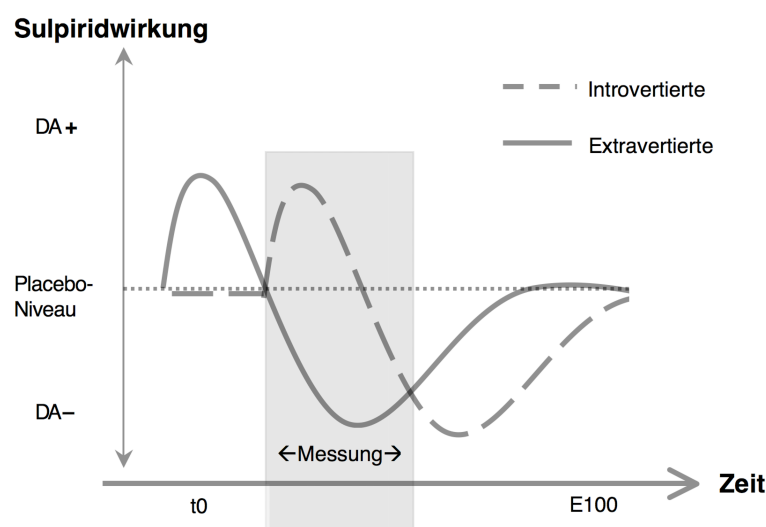


Abbildung 2-3: Beispiel einer möglichen Modulation des biphasischen Wirkungsverlaufs von Sulpirid (Baseline-adjustiert) durch Extraversion: DA+ = präsynaptische Blockade mit Anstieg der extrazellulären Dopaminverfügbarkeit; DA- = postsynaptischer Antagonismus mit Reduktion dopaminerger Aktivität. Messung = Zeitraum in dem Wacker et al. (2006) das EEG erfasst haben; E100 = vollständige Elimination von Sulpirid.

Das wohl beliebteste Modell für die Erklärung paradoxer Effekte wurde am Beispiel des Arbeitsgedächtnisses bereits angerissen: die umgekehrte U-Funktion

(Abbildung 2-4). Durch Unterschiede in der basalen Dopaminaktivität (Abzisse) führt dieselbe dopaminerge Substanz bei gleicher Dosierung und bei einer vergleichbar starken Wirkung (d.h. äquidistante Verschiebung der Probandengruppen auf der Abzisse, keine differentielle Reaktivität) dazu, dass sich die Rangordnung der Probanden in einer abhängigen Variablen umkehrt (Ordinate). Legt man analog einen solchen umgekehrt U-förmigen Mechanismus zur Erklärung der Umkehrungseffekte aus Wacker et al. (2006) zugrunde, erhält man zwei Erklärungsmöglichkeiten: (1) 200 mg Sulpirid wirkten antagonistisch zum Testzeitpunkt (2.5 bis 3 Stunden nach der Medikation). Eine basale, hyperdopaminerge Stimulation Introvertierter wurde durch Sulpirid auf ein optimales Niveau reduziert, während Extravertierte durch die Substanz in Richtung suboptimale, hypodopaminerge Stimulation bewegt wurden (Abbildung 2-4 A). Dies widerspräche dem Depue'schen Postulat einer höheren basalen Dopaminaktivität agentisch Extravertierter (vgl. Depue & Collins, 1999). (2) 200 mg Sulpirid hatten eine primär agonistischen Wirkung, was zur Folge hatte, dass eine suboptimale dopaminerge Aktivität Introvertierter in Richtung Optimum der inversen U-Funktion verschoben wurde und Extravertierte durch die zusätzliche dopaminerge Aktivierung auf den abfallenden, rechten Arm der inversen U-Funktion verschoben wurden (Abbildung 2-4 B).

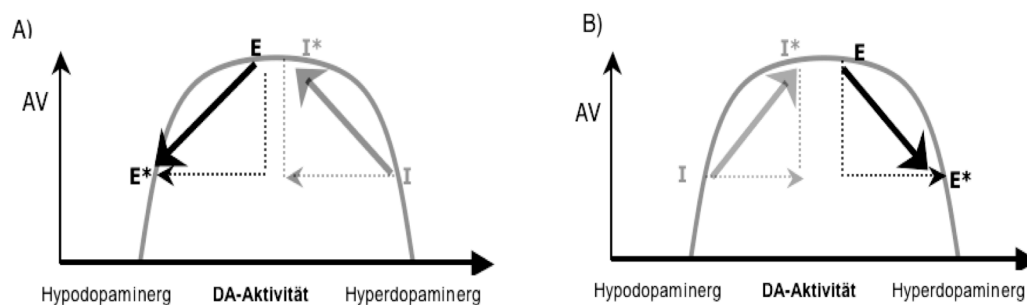


Abbildung 2-4. Invers- U-förmige Beziehungen zwischen dopaminerger Aktivität (DA) und einer abhängigen Variable AV. I = Introvertiert, E = Extravertiert. * Positionierung nach Einnahme von Sulpirid.

Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass die abhängige Variable im Falle einer solchen umgekehrten U-Funktion nur ein indirekter, funktionaler Indikator der dopaminergen Aktivität ist, da durch einen Wert in der abhängigen Variable zwei völlig unterschiedliche Ausprägungen dopaminergen Aktivität repräsentiert sein können. Formal bedarf die Prüfung einer umgekehrt U-förmigen Beziehung der

Nutzung unterschiedlicher Dosierungen. Die basale Frage nach den Mechanismen paradoxer Substanzeffekte sind meines Wissens nach bisher noch nicht Untersuchungsgegenstand einer psychologisch-experimentelle Arbeit gewesen. Diese Informationen sind jedoch zentral für die Interpretation von paradoxen Effekten im Allgemeinen und für die Interpretation der posterioren vs. anterioren Theta-Aktivität im Besonderen.

2.2.5 Überblick Manuskript III

Chavanon, M-L., Wacker, J., & Stemmler, G. (submitted). Mechanisms of paradoxical drug effects: Dose- and time-dependent effects of the selective dopamine D2 receptor blocker Sulpiride on posterior vs. anterior theta activity in agentic extraversion.

Die dritte empirische Studie ging der Frage nach, welche Mechanismen den paradoxen Effekten nach Gabe des D2-Antagonisten Sulpirid zugrunde liegen. Die doppelblinde, placebokontrollierte Studie war hierbei so angelegt, dass sowohl unterschiedliche Zeitverläufe mittels eines stündlichen Aufzeichnens des EEGs als auch eine umgekehrte U-Funktion mittels der Gabe von drei unterschiedlichen Sulpirid-Dosierungen (50, 200 und 400 mg Sulpirid) prüfbar wurden. Ferner konnte in dieser Versuchsanlage auch eine Einschätzung bezüglich einer differentiellen Gewichtung prä- und postsynaptischer Effekte erfolgen, in dem eine der Dosierungen so gering gewählt wurde, dass sie nur als präsynaptisch wirkend interpretiert werden kann. Es zeigte sich, dass zum einen die paradoxen Effekte von Wacker et al. (2006) replizierbar sind und ferner dass sich deutliche dosisabhängige Unterschiede in der Wirkung von Sulpirid bei hoch und niedrig Extravertierten ergeben. Während niedrig Extravertierte besonders starke Veränderungen nach der Gabe von 50 mg Sulpirid zeigten, wiesen hoch Extravertierte die stärksten Veränderungen in der posterioren vs. anterioren Theta-Aktivität nach der Einnahme von 400 mg auf. Eine Erklärung durch einen umgekehrt U-förmigen Zusammenhang ist nicht ausreichend. Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass niedrig Extravertierte im Vergleich zu hoch Extravertierten stärker auf die präsynaptische vs. postsynaptische Substanzwirkung ansprechen und die posteriore vs. anteriore Theta-Aktivität damit als ein direkter Indikator dopaminerger Aktivität angesehen werden kann.

Die drei nun folgenden empirischen Kapitel enthalten Publikationen, die bereits in internationalen Zeitschriften mit peer-Review-Verfahren erschienen oder aber in einer solchen eingereicht wurden. Sie werden hier im Wortlaut unverändert dargelegt. Alle Publikationen dieser Dissertation sind Erstautorenschaften der Verfasserin. Zur besseren Transparenz sei an dieser Stelle eine Aufstellung der Manuskripte mit Angabe der Eigenleistung der Verfasserin gegeben.

- Chavanon, M.-L., Wacker, J., Leue, A., & Stemmler, G. (2007). Evidence for a dopaminergic link between working memory and agentic extraversion: An analysis of load-related changes in EEG alpha 1 activity. *Biological Psychology*, 74, 46-59. [Eigenleistung anteilig: 70%]
- Chavanon, M. L., Wacker, J., & Stemmler, G. (2011). Rostral anterior cingulate activity generates posterior versus anterior theta activity linked to agentic extraversion. *Cognitive, Affective, and Behavioral Neuroscience*, 11, 172-185. [Eigenleistung anteilig: 70%]
- Chavanon, M.-L., Wacker, J., & Stemmler, G. (submitted to Journal of Neuroscience). Mechanisms of paradoxical drug effects: Dose- and time-dependent effects of the selective dopamine D2 receptor blocker Sulpiride on posterior vs. anterior theta activity in agentic extraversion. [Eigenleistung anteilig: 70%]

3 MANUSKRIFT I

Kapitel 3 - Manuskript I (S.72-108) wurde bereits in der Zeitschrift "Biological Psychology" veröffentlicht.

Chavanon, M.-L., Wacker, J., Leue, A., & Stemmler, G. (2007). Evidence for a dopaminergic link between working memory and agentic extraversion: An analysis of load-related changes in EEG alpha 1 activity.
Biological Psychology, 74(1), 46-59.

Im Zuge der Veröffentlichung wurden große Teile des Copyrights dem Elsevier-Verlag übertragen. Das Manuskript ist daher nicht Bestandteil der Online-Veröffentlichung der Dissertation.

4 MANUSKRIFT II

**Kapitel 4 (S. 109-141) wurde bereits in der Zeitschrift
"Cognitive, Affective, and Behavioral Neuroscience"
veröffentlicht.**

Chavanon, M. L., Wacker, J., & Stemmler, G. (2011). Rostral anterior cingulate activity generates posterior versus anterior theta activity linked to agentic extraversion.

Cognitive, Affective, and Behavioral Neuroscience 11(2), 172-185.

**Im Zuge der Veröffentlichung wurden große Teile des
Copyrights dem Springer-Verlag übertragen. Das
Manuskript ist daher nicht Bestandteil der Online-
Veröffentlichung der Dissertation.**

5 MANUSKRIFT III

Chavanon, M.-L., Wacker, J., & Stemmler, G. (submitted). Mechanisms of paradoxical drug effects: Dose- and time-dependent effects of the selective dopamine D2 receptor blocker Sulpiride on posterior vs. anterior theta activity in agentic extraversion.

Abstract

Dopaminergic drugs frequently produce paradoxical effects depending on baseline performance levels, genotype or personality traits. The present study for the first time aimed to specify the mechanisms underlying such opposite effects using the following recently reported scenario as an example: Depending on the personality trait agentic extraversion (aE; i.e. assertiveness, dominance, ambition, positive emotionality) the selective dopamine D2 receptor antagonist Sulpiride (200 mg) had opposite effects on resting posterior versus anterior theta activity in the electroencephalogram (EEG). Three different models that aim to explain these opposite pharmac-EEG effects are evaluated here: Individual differences in (1) dose-response-curves, (2) time courses of drug effects, and (3) pre- versus postsynaptic receptor effects. We measured the EEG intermittently over five hours in 80 healthy male volunteers extremely high or low in aE who had received either placebo or one of three doses of Sulpiride (50 mg, 200 mg, or 400 mg). The findings support a model postulating stronger pre- versus postsynaptic receptor effects in high aE individuals compared to low aE individuals. Future studies may now systematically apply the model to other examples of paradoxical dopaminergic drug effects and examine the molecular basis of individual differences in pre- versus postsynaptic dopamine D2 receptor sensitivity.

Keywords: Electroencephalogram, theta activity, dopamine, Sulpiride, extraversion

Author Note: This work was supported by Deutsche Forschungsgemeinschaft Grant Ste 405/9-3. The authors thank all participants and student research assistants involved in this study.

5.1 INTRODUCTION

The mesocorticolimbic dopamine system (MDS) is considered the biological basis of agentic Extraversion (aE; Depue and Collins, 1999), a personality trait associated with vigorous and persistent goal-directed behavior in a wide range of achievement-related and social contexts. Individual differences in functional properties of the MDS are thought to create individual differences in an incentive motivational system, and hence, in approach/goal-directed behavior and aE (Depue and Collins, 1999). In support of this conjecture Depue et al. (1994) demonstrated that aE moderates the hormonal response to a dopamine D2 receptor agonist and Tomer et al. (2008) linked aE to asymmetric striatal dopamine D2 receptor availability. Additional converging evidence comes from a study showing that the association between aE and resting posterior versus anterior electroencephalogram (EEG) theta activity (4-8 Hz) consistently seen in unmedicated samples (Knyazev, 2009; Wacker et al., 2010) is reversed after administration of the selective D2 receptor antagonist Sulpiride (Wacker et al., 2006). This is particularly intriguing, because it implies completely opposite effects of Sulpiride in individuals high versus low in aE. Such paradoxical dopaminergic effects are not uncommon (for further examples see Cools et al., 2007), and typically explained by assuming an inverted U-shaped function linking dopamine (DA) levels and the dependent variable: Two groups (e.g., high vs. low aE) occupy different locations on this function and the DA drug shifts them to different arms of the inverted U-function (Fig. 1a). To put such a model to a conclusive test, dose-response curves tracing the shape of the inverted U are indispensable. However, studies in humans implementing this essential feature are lacking.

An alternative model for paradoxical DA effects can be derived from work on the pharmacodynamic profiles of dopaminergic drugs. For example, the dopamine D2 antagonist Sulpiride is characterized by a concentration-dependent, biphasic time course of predominant pre- and postsynaptic action on the MDS (Verbeeck et al., 2001): Initially (i.e., at small plasma concentration), it preferentially blocks presynaptic autoreceptors, producing an increase of DA in the synaptic cleft. Later on, with accumulating plasma concentration, it antagonizes postsynaptic D2 receptors, cancelling out and eventually exceeding the presynaptic action (Fig. 1b). Consequently, paradoxical DA effects in different individuals might be due to systematic differences in the time courses of pre- and postsynaptic drug effects. Finally, the paradoxical DA

effects can also be explained by assuming individual differences in the sensitivity to pre- versus postsynaptic drug effects, resulting in distinct patterns of response dominance (Fig. 1c). Note that these models are not mutually exclusive.

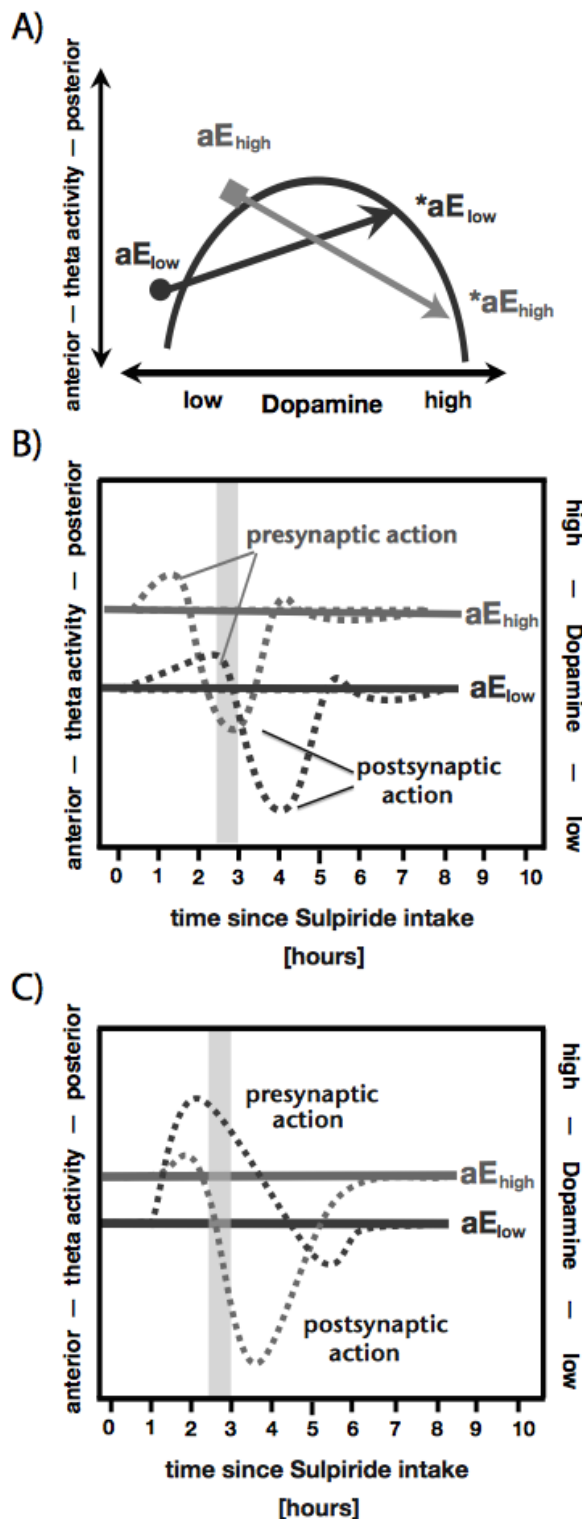


Figure 1. Explanatory models for paradoxical dopaminergic drug effects. Panel A: Assuming an inverted U-shaped link between dopamine level and the dependent variable “resting posterior versus anterior theta activity”, a dopaminergic agent that influences both high aE and low aE in the same way (length and direction of the arrows) shifts them to positions (*) that indicate opposing changes (disordinal interaction indicated by crossing arrows). Panel B: Sulpiride’s biphasic, time-dependent action includes a presynaptic and a postsynaptic effect directly mirrored by the dependent variable “resting posterior versus anterior theta activity”. High and low aE show differential time courses with respect to the general biphasic course of action. For example at 2.5 hours (area marked in grey), the presynaptic action is still evident in low aE , but in high aE the postsynaptic action already occurs. This results in a paradoxical effect, since compared to baseline, the high aE group displays a shift towards anterior theta activity at 2.5 hours (due to postsynaptic action), whereas the low aE group exhibits a shift towards posterior theta (due to presynaptic action). Panel C: Differential receptor sensitivity is assumed for high and low aE . For doses high enough to produce both pre- and postsynaptic effects (200 mg and 400 mg) stronger sensitivity to presynaptic than postsynaptic action in the one group (low aE) results in a net presynaptic effect and a shift towards posterior theta, whereas stronger sensitivity to postsynaptic action in the other group (high aE) results in a net postsynaptic effect and a shift towards anterior theta. The low dose (50 mg, not shown) should produce only net presynaptic effects in both groups. In the group with stronger sensitivity to presynaptic action (low aE) net presynaptic effects should be more pronounced, with significant effects starting early, but peaking later in time. The group with stronger postsynaptic sensitivity (aE high) should show a late and small presynaptic response or no response at all, since plasma Sulpiride concentration probably does not reach the threshold for the stimulation of presynaptic

autoreceptors.

To test the models' (Fig. 1a-c) power to explain aE-driven paradoxical effects of Sulpiride on posterior vs. anterior theta activity, we measured EEG intermittently over five hours in individuals extremely high or low in aE who had received either placebo or one of three doses of Sulpiride (50, 200, 400 mg). We expected that dose-responses of individuals high and low in aE follow an inverted U-shaped function and/or that individuals high and low in aE differ systematically in the time course or dominance of Sulpiride's pre- and postsynaptic effects

5.2 METHODS

Participants

Eighty-eight healthy right-handed volunteers, scoring extremely high or low in aE, participated in this experiment. The study was approved by the Ethics Committee of the German Psychological Society and performed in accordance with the Declaration of Helsinki. All volunteers gave written informed consent and were paid for participation (80 €, approximately \$120). Participants' health status was checked via interview: self-reports of chronic or acute diseases especially cardiovascular or gastrointestinal ailment or functional abnormalities of the liver or the kidney led to rejection from participation, as did habitual smoking of more than 10 cigarettes per day, regular use of other drugs, and treatment with prescription drugs in the last three months. Furthermore, lifetime absence of psychiatric disorders was ascertained by a brief clinical interview based on DSM-IV criteria. Eight participants were excluded from statistical analysis, because they had less than 30 epochs of artifact-free EEG data due to excessive artifacts (eye and muscle movements; $n = 5$) or due to technical malfunction ($n = 3$) in more than two data recordings. Data are reported from 40 high-aE subjects (mean age = 22.70, $SD = 2.53$; range 19 – 30) and 40 low-aE subjects (mean age = 23.93, $SD = 3.06$; range 20 – 31).

Experimental Design

The experimental design was a placebo-controlled, double-blind design defined by the between-subjects factors aE (high, low) and substance (placebo, D2 antagonist Sulpiride dosages 50, 200, 400 mg) and the within-subjects factor time since substance (0.5, 1.5, 2.5, 3.5, and 4.5 hours after substance intake).

Extreme Group Selection on aE

The participants were recruited from a large sample ($N = 422$) of young students, who were prescreened with a German short scale of Tellegen's Multidimensional Personality Questionnaire designed to measure aE (see Wacker et al., 2006). This questionnaire was constructed following the recommendations of Morrone et al. (2000) by including items from the three MPQ primary scales most relevant to aE: Well-Being, Achievement Striving, and Social Potency (good Cronbach's alphas for short scale primary scales $\alpha \geq .82$, total score $\alpha = .88$). In order to obtain greater homogeneity within aE groups the extreme group selection was based on the primary scales: Participants scoring above the median in each of the three primary scales constituted the high aE extreme group, whereas participants with scores below or equal to the median in all three primary scales constituted the low aE extreme group. By virtue of this selection procedure the participants of the present study scored either above the top tercile (high aE) or below the bottom tercile (low aE) of the distribution of total aE scores.

Sulpiride

All substances were delivered in capsules, which had the same appearance and were matched for weight to assure that the experimenter and the participant were blind to the pharmacological treatment. Sulpiride is a substituted benzamide derivative, shows high affinity to both pre- and postsynaptic D2/D3 receptors (Missale et al., 1998), and acts predominantly on the MDS (Mauri et al., 1996). Sulpiride appears to lack effects on norepinephrine, acetylcholine, serotonin, histamine, or gamma-aminobutyric acid (GABA) receptors (Caley and Weber, 1995). It is rather slowly absorbed from the gastrointestinal tract, with peak serum levels occurring within one to six hours after oral ingestion. Elimination half life is in the range of 3 to 10 hours (Caley and Weber, 1995; Mauri et al., 1996). A major advantage of Sulpiride is that adverse side effects are very rare (Mehta et al., 2003; Arthurs et al., 2004).

Regarding Sulpiride's biphasic response, the current literature suggests that 50 mg only affects presynaptic autoreceptors producing its antidepressant efficacy (Caley and Weber, 1995). This dose was selected, because it should result in rather pure

presynaptic modulation. Dosages of 200 and 400 mg could induce both pre- and postsynaptic D2 receptor effects, but they should differ in their time course. A dosage of 200 mg should reach concentrations sufficient to produce presynaptic effects in the MDS later in time than 400 mg, but earlier than 50 mg. Because presynaptic receptors are more sensitive to acute drug doses than postsynaptic ones, a dominance of D2 postsynaptic effects following the earlier dominance of presynaptic effects should only be observable for the high dose of 400 mg which produces significant striatal D2 occupancy (Mehta et al., 2008).

Intelligence Test, Working Memory Capacity, and Personality Questionnaires

The participants completed the short version of Cattell's Culture Fair Test Scale 3 (CFT; Cattell and Weiß, 1971) in order to control for fluid intelligence as a possible confound and the automated version of the operation span task (Unsworth et al., 2005) in order to control for working memory capacity, which has already been shown to produce paradoxical effects with respect to the D2 receptor agonist Bromocriptine (Kimberg et al., 1997). In addition, participants completed the German versions of the Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire (ZKPQ; Zuckerman, 2002), the Eysenck Personality Questionnaire-Revised (EPQ-R; Ruch, 1999), and the MPQ-Negative Emotionality Scale (Tellegen and Waller, 2008). EPQ-R measures Eysenck's personality traits of E, Neuroticism, and Psychoticism. The ZKPQ measures Zuckerman's "Alternative Big Five", Aggression-Hostility, Neuroticism-Anxiety, Sociability, Activity, and Impulsive Sensation Seeking.

Setting and Apparatus

The experiment was conducted in two adjacent rooms. The experimental room (4 x 3.4 m) had no windows, was air-conditioned (22 °C), sound-attenuated, and had a largely non-technical appearance. Participants sat comfortably in a reclined position. A 15"-TFT monitor (Natcomp, Bad Homburg, Germany) and a response box (XQMS, Frankfurt, Germany) were placed in front of the participants. Electrodes were connected to a customized head box (Neuroscan, Sterling, VA), where EEG and electrooculogram (EOG) signals were preamplified with a gain of 30 (input impedance 10 MΩ). The adjacent room contained a 32-channel SynAmps 5083 amplifier (Neuroscan, Sterling,

USA) and the technical equipment for experimental control and data acquisition. A Power Macintosh G4 performed data recording, data visualization, and data storage using LabView 5.0 software (National Instruments, Austin, USA). An IBM-compatible computer running Presentation 10.3 (Neurobehavioral Systems, Albany, USA) displayed stimuli and delivered prerecorded instructions.

Procedure

The experiment was conducted in two separate sessions. In Session 1 the experimenter conducted a standardized clinical interview in order to check for lifetime absence of DSM-Axis I psychiatric disorders. Then participants completed the automated span task, the CFT and the personality questionnaires. Finally they were trained on the 0-back and 2-back tasks to reduce potential practice effects for Session 2, in which EEG was recorded.

During Session 2 (starting at 8 a.m.; on average 1.5 days after session 1; range 1-9 days) the experimenter first conducted a semi-standardized interview to check protocol compliance (i.e., fasting, sleep duration and abstinence from alcohol, cigarettes, and caffeine for the last 12 hours), and then positioned electrodes and explained emotion self-reports. The experimenter reminded the participants to sit quietly to help prevent artifacts in the EEG recordings and participants were told to relax with their eyes opened for a 10-min rest period with five embedded 1-min recordings. At the end of the rest period, participants filled in several self-reports on their current mood (see Wacker et al., 2006). Participants then received either placebo or Sulpiride together with a light breakfast. Thirty minutes after breakfast and substance intake, the experimental session started. It consisted of five blocks, with each of these blocks following the same set-up: first a 4-minutes rest period then an attentional task and a working memory task (data reported elsewhere), a 4 minutes post-task waiting phase terminated by a performance feedback, and finally a 30-minutes recreation period. A post-experimental semi-standardized interview concluded the experiment about 5.5 hours after medication.

Data Acquisition, Recording, and Analysis

Vertical and horizontal electro-oculogram (EOG) was recorded from four electrodes. EEG was recorded from 29 Ag/AgCl sintered ring electrodes positioned in accordance with the International 10-20 system (Jasper, 1958; impedances < 5 kOhm for EEG, < 1 kOhm for the ground electrode (AFZ); < 10 kOhm for EOG) using an elastic electrode cap (Easy Caps, Germany). All sites were online referenced to Cz. EEG and EOG signals were amplified with a 32-channel SynAmps 5083 amplifier (EEG: gain 500; EOG: gain 100; input impedance 10 MOhm), digitally filtered (bandpass 1--50 Hz for EEG; lowpass 1kHz for EOG; 50 Hz Notch filter) and stored (sampling rate: 2 kHz). Then signals were down-sampled to 250 Hz and converted to physical units. Subsequent pre-processing was carried out using BrainVision Analyzer 2 (Brain Products, Munich, Germany) and EEGLAB (Delorme and Makeig, 2004). Low-pass filters were located at 30 Hz and high-pass filters at 1 Hz. After visual rejection of data portions containing non-stereotyped artifacts (e.g., large muscle artifacts, swallowing, cable movement, etc.), concatenated EEG data were submitted to extended infomax-independent component analysis. Independent components reflecting eye blinks, lateral eye movements, line noise, and heartbeat pulses were identified visually and discarded by back-projecting all but these components to the data space. Corrupted channels flagged as artifact-contaminated for more than 1/4 of the recording were estimated using spherical spline interpolation (Perrin et al., 1989). In 2.13% of the data recordings Fz or Pz needed interpolation. Overall 2.25 % of the recorded channels were interpolated. Data portions and recordings with more than two corrupted channels were discarded. Next, all data epochs of 2.048 s were once again semi-automatically screened for artifacts.

All artifact free epochs were referenced to average electrodes and submitted to a Fast Fourier Transform (50% Hamming-windowed, padded symmetrically with zeros up to 1000 data points). The resulting estimates of power density ($\mu\text{V}^2/\text{Hz}$; resolution 0.25 Hz) were clustered into theta (4.00 - 7.75 Hz) and delta (1.00 - 3.75 Hz) frequency bands both of which were shown to be sensitive to aE-related baseline/resting differences in posterior vs. anterior power distribution (Chavanon et al., 2011). Since the pattern of results for delta frequency data was almost identical to the theta pattern, we decided to restrict the presentation of results to the latter. Power values were normalized by logarithmic transformation before statistical testing (see e.g. Davidson et al., 2000). The posterior vs. anterior EEG index was computed separately for each band as In-

transformed power at Pz minus In-transformed power at Fz. In order to obtain reliable data recordings, only those with more 30 artifact-free epochs (approximately one minute) were kept (1.04% missing data). On average, EEG-analyses were based on 71.07 artifact-free epochs ($SD = 19.44$, range = 31 – 121) for post substance periods and 76.19 artifact-free epochs for the initial pre-drug baseline ($SD = 22.18$, range = 39 – 144). The number of artifact-free epochs was not associated with the Pz-Fz score, average correlations across data recordings $r(79) = -.05$. To control for individual baseline differences, the main statistical analysis was performed on reactivity scores computed by subtracting the pre-drug baseline. Prior to this subtraction, we ran a 2 x 4 ANCOVA with Trait aE (2; high, low) and Substance (4; Placebo, 50, 200, 400 mg Sulpiride) as group factors. Regarding posterior vs. anterior activity in theta band, there was neither significant effect of Substance, $F(3, 72) = 0.74$, $p = .53$, nor an interaction effect of Substance X Trait aE, $F(3, 72) = 0.56$, $p = .65$, for the initial, pre-drug resting period. However, as reported in detail in Chavanon et al. (2011), there were strong baseline differences between high and low aE in posterior vs. anterior theta activity, $F(1, 72) = 40.90$, $p < .0001$, $d = 1.51$. High aE subjects showed more posteriorly located theta activity, whereas low aE depicted a more frontal pattern (Wacker et al., 2006; Wacker et al., 2010).

Statistical Data Analysis

Posterior vs. anterior theta reactivity data was checked for normality prior to analysis using the Shapiro-Wilk test. A 2 x 4 x 5 repeated measures ANOVA with Trait aE (2; high, low) and Substance (4; Placebo, 50, 200, 400 mg Sulpiride) as group factors and Time (5; 0.5, 1.5, 2.5, 3.5, 4.5 hours since substance) as repeated factor was fitted in SAS/STAT (SAS Institute Inc., 1997) PROC MIXED. The error variance - covariance matrix was specified as completely general.

Significant ANOVA interactions were followed by a priori-specified contrasts tested with an α -level of .05, two-tailed. Contrasts for the posterior vs. anterior EEG theta reactivity scores were specified for three different interactions. These contrasts depict (a) the Substance X Time interaction regarding substance effects (placebo vs. Sulpiride group) over time, (b) the Substance X Trait aE interaction focusing on (b1) substance effects (placebo vs. Sulpiride group) within aE groups and (b2) dose-response relations

within aE groups receiving Sulpiride (a priori specified orthogonal contrasts for unequally spaced linear and quadratic dose-responses across 50, 200 and 400 mg), and finally (c) substance effects (placebo vs. Sulpiride group) within aE groups over time (c1) to identify the first significant substance effect and (c2) to characterize time courses with orthogonal polynomial trends (linear, quadratic, cubic).

5.3 RESULTS

Pharmacological side-effects and blindness to substance groups

Participants did not report any adverse side effects. The ratings of nausea and dizziness averaged across experimental phases were very low (< 1 on a 9-point scale with 0 = not at all applicable, 1 = not applicable) in all eight experimental groups. The percentage of participants, who guessed in a forced choice question in the post-experimental interview that they had received a pharmacologically active substance, did not differ between the substance groups (placebo: 40 %, 400 mg Sulpiride: 25 %, 200 mg Sulpiride: 30 %, 50 mg Sulpiride: 40 %; $\chi^2(3) = 1.51$, $p = .68$). When asked to evaluate the confidence in their guess, none of the participants reported to be 100% sure ($M = 66$ %, $SD = 19$ %). Thus, it can be concluded that the participants were blind to the experimental condition as intended.

Changes in posterior vs. anterior activity

A significant main effect for Trait aE indicated that low compared to high aE showed a shift toward more posterior vs. anterior EEG theta ($F(1,72) = 52.85$, $p < .0001$, $M = 0.076$ and $M = -0.069$, $SEM = 0.014$ for low and high aE). Furthermore we observed a significant main effect of Time ($F(4,72) = 9.95$, $p < .0001$), which was best described by a linear trend towards more anterior vs. posterior theta across time ($t(72) = -5.65$, $p < .001$; quadratic and cubic trends were non-significant, $ps > .08$). The significant interaction effect of Trait aE x Time ($F(12,72) = 6.73$, $p < .0001$) could be traced back to diametrically opposed quadratic trends ($t(72) = -5.58$, $p < .0001$). However, these effects were further qualified by significant higher order interaction effects (see below).

A Substance main effect ($F(3,72) = 19.23$, $p < .0001$) revealed a linear dose

response with 50 mg Sulpiride inducing a shift towards stronger posterior theta and 400 mg inducing a shift towards a stronger anterior theta ($t(72) = 3.89, p < .0025$, quadratic ns). In addition, the expected interaction of Substance x Time was observed ($F(12,72) = 6.73, p < .0001$). This interaction effects was due to stronger quadratic trends over time for Sulpiride groups compared to placebo ($t(72) \geq |1.78|, p \leq .01$), with an opposite direction for 50 mg Sulpiride compared to 200 ($t(72) = 4.06, p = .0001$) and 400 mg, ($t(72) = 4.48, p < .0001$).

Most importantly, the predicted interactions of Substance x Trait aE ($F(3,72) = 18.81, p < .0001$) and Substance x Trait aE x Time ($F(12, 72) = 3.74, p < .001$), were also highly significant. These expected aE based modulations of Sulpiride effects were subsequently probed by a priori contrasts.

A priori contrasts

Table 1: Substance Effects Within and Between High and Low aE in Posterior vs. Anterior Theta Reactivity: t-Values of Contrasts.

Sulpiride Effect	aE Contrasts		
	high aE	low aE	high vs. low
Placebo-50	-1.46	-7.08***	3.98***
Placebo-200	2.54*	-5.90***	6.92***
Placebo-400	5.51***	-4.28***	5.97***

Notes. aE = agentic Extraversion. 50, 200 and 400 refer to the groups that received 50 mg, 200 mg, or 400 mg Sulpiride. $N = 80$. $df = 72$, * $p = .05$, ** $p = .01$, *** $p \leq .001$, two-tailed.

Substance X Trait aE: The tests of the central a priori contrasts are documented in Table 1. The corresponding means (and SEMs) are shown in Figure 2. High aE participants, who had received 200 and 400 mg Sulpiride, exhibited a significant shift towards more anterior vs. posterior theta distribution compared to placebo ($d = 0.60$ for 200 mg and $d = 1.30$ for 400 mg) and the opposite was true for low aE ($d = -1.39$ for 200 mg and $d = -1.01$ for 400 mg). Compared to placebo the lowest dose of 50 mg Sulpiride resulted in changes towards more posterior theta that were highly significant in low aE ($d = -1.67$), but non-significant in high aE ($d = -0.35$).

Dose-response analyses using orthogonal polynomials for unequally spaced factor levels revealed that linear dose-responses were stronger for high aE than for low aE ($t(72) = 2.89, p = .005, d = 0.68$). For quadratic trends all contrasts were non-significant ($ps > .25$).

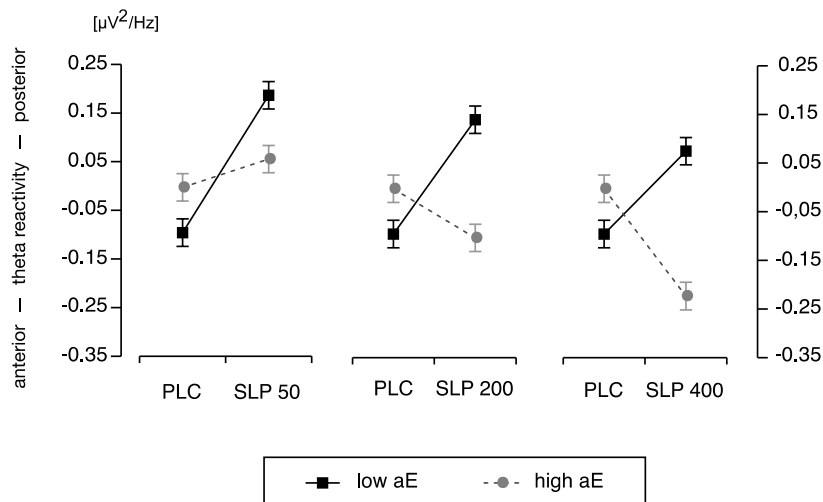


Figure 2: Posterior vs. anterior theta reactivity (M and SEM values) for high and low aE groups, who received either placebo (PLC) or one of three different doses of Sulpiride (SLP; 50, 200, or 400 mg).

Substance x Trait aE x Time: As expected neither placebo group (high or low aE) showed any significant trends across time (all $t(72)$ values $\leq |0.95|$, $ps \geq .35$). Figure 3 displays the differential time courses of reactivity scores observed for high and low aE within placebo and Sulpiride groups. The associated a priori contrasts are provided in Table 2. All aE groups that received Sulpiride exhibited significant substance effects. All those effects - except for high aE 50 mg Sulpiride - remained significant for at least three consecutive recording times and, thus, lasted for at least 2 hours (see Table 2).

Under 50 mg, high aE significantly differed from their placebo control group as early as 0.5 hours after intake. Notably, for all high aE groups the first response to Sulpiride was a shift towards posterior theta activity, although this shift was not significant for 200 and 400 mg Sulpiride. Contrasts for high aE participants further revealed that compared to placebo a first statistically reliable response to 200 and 400 mg Sulpiride occurred after 1.5 hours. While for 200 mg the substance-induced shift towards anterior theta lasted for about two hours (1.5 - 3.5 hours after intake), it lasted 3

hours for 400 mg (1.5 - 4.5 hours after intake).

Substance effects occurred earlier in time for low than high aE: half an hour after substance intake there was a reliable shift towards posterior theta in all Sulpiride groups. While for 400 mg this effect lasted approximately 2 hours, substance effects of 200 mg and 50 mg were significant for 3 hours.

Table 2. Time Course of Substance Effects Within and Between High and Low aE for Posterior vs. Anterior Theta Reactivity: t-Values of Contrasts.

Substance x aE Contrast		Time since substance [hours]					Trends across time		
		0.5	1.5	2.5	3.5	4.5	linear	quadratic	cubic
PLC-50	high aE	-2.06*	-1.82	0.39	-0.25	-0.67	1.24	-1.13	-0.66
	low aE	-3.08**	-3.98***	-7.78***	-5.68***	-0.92	-0.66	4.29***	2.03*
	high vs. low	0.73	1.53	5.83***	3.79***	0.19	0.41	-3.85***	-1.90
PLC-200	high aE	-0.55	3.01**	4.35***	2.52*	-1.31	-0.76	-4.69***	-0.10
	low aE	-3.22*	-4.18**	-4.90***	-4.27***	-1.34	0.91	2.14*	0.70
	high vs. low	1.88	5.08***	6.54***	4.79***	0.04	-1.18	-4.82***	-0.56
PLC-400	high aE	-1.24	2.46*	6.44***	5.58***	2.87**	3.94***	-4.16***	-0.72
	low aE	-3.98***	-5.15***	-2.55*	-1.68	0.08	3.52**	1.04	-0.99
	high vs. low	1.94	5.38***	6.36***	5.19***	1.97	0.31	-3.68***	0.18

Notes. aE = agentic Extraversion. 50, 200 and 400 refer to the groups that received 50 mg, 200 mg, and 400 mg Sulpiride. PLC= placebo group. $N = 80$. $df = 72$. * $p \leq .05$, ** $p \leq .01$, *** $p \leq .001$, two-tailed.

Maximal posteriorization response to 50 and 200 mg Sulpiride was delayed compared to 400 mg in low aE (2.5 vs. 1.5 hours for 50/200 and 400 mg, respectively). It should be noted that the linear dose-response pattern for low aE changed: Whereas from 0.5 to 1.5 hours after intake 400 mg induced stronger effects than 50 mg, this was reversed at 2.5 and 3.5 hours. For high aE maximal anteriorization responses to 400 mg and 200 mg occurred 2.5 hours after intake. The linear dose-response pattern (400 mg > 200 mg > 50 mg) remained stable from 2.5 hours on.

Characterizing time courses by polynomial trends revealed that high and low aE depicted opposing quadratic time components, and this was true for all Sulpiride groups (see t -values in Table 2). High aE showed an increase in *anterior* versus posterior theta followed by a decrease, whereas low aE exhibited an increase in *posterior* versus

anterior theta followed by a decrease. Within the 50 mg Sulpiride groups, low aE additionally showed a cubic component that was mainly due to a sharp rise to posterior theta at 2.5 hours and a significant reduction in posterior theta at 4.5 hours (see Figure 3), whereas nonlinear trends for high aE were not significant. After 400 mg, both low and high aE groups depicted an additional linear trend over time.

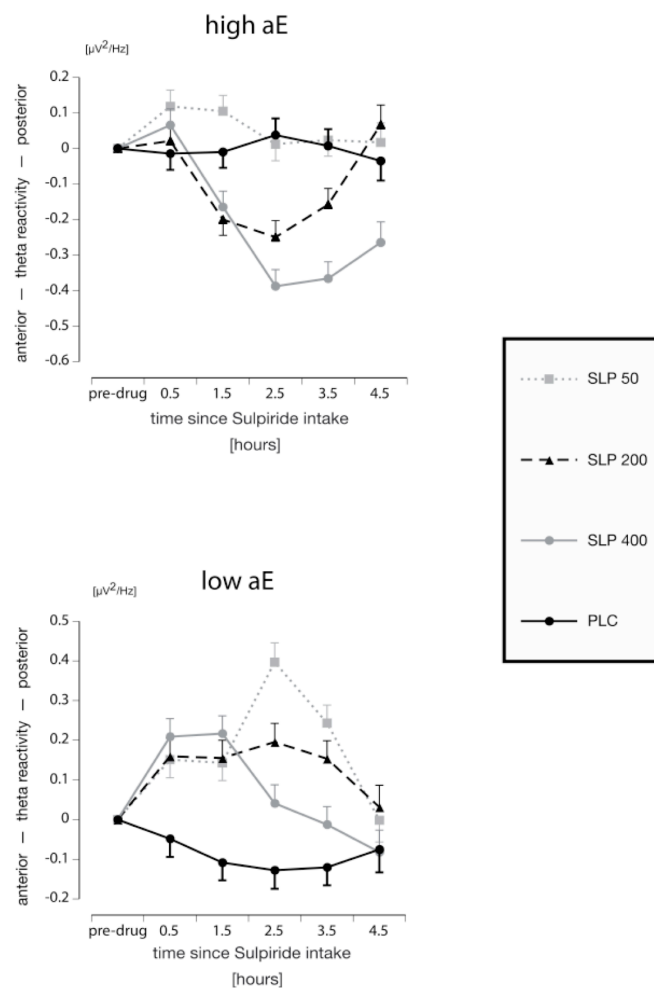


Figure 3. Time course of posterior vs. anterior theta reactivity (*M* and *SEM* values) for high and low aE groups, who received either Placebo (PLC) or one of three different doses of Sulpiride (SLP; 50, 200, or 400 mg).

Specificity to aE

To check whether the effects of Sulpiride on posterior versus anterior EEG theta activity were modulated by other (correlated) personality traits (either EPQ-R-neuroticism, ZKPQ-aggression/hostility, ZKPQ-impulsive sensation seeking, MPQ-

negative emotionality), age, weight, general fluid intelligence or working memory capacity, we calculated a series of ANCOVAs using the statistical models described above, but now entering in turn each variable as an additional covariate, its two-way interaction with Substance, its two-way interaction with Time and its three-way interaction with Substance and Time. The results of these supplementary analyses revealed that the interactions Substance X Trait aE and Substance X Trait aE X Time remained significant (Trait aE X Substance: $F(3,68) \geq 10.78$, $p \leq .0001$; Trait aE X Substance X Time: $F(12,68) \geq 2.31$, $p \leq .015$), indicating that the effects reported above are indeed specific to aE.

5.4 DISCUSSION

The present study features the first simultaneous test of three models for paradoxical DA effects and confirmed that Sulpiride's effects on posterior vs. anterior theta activity strongly depend on aE. Low aE showed more frontally distributed theta than high aE and under 200 and 400 mg Sulpiride this difference was reversed: High aE showed a shift towards anterior theta whereas low aE, a shift towards posterior theta. The present findings provide initial evidence for differential pre- and postsynaptic responses in high and low aE across time as we will discuss in detail after briefly reviewing some important features of the time course of Sulpiride's D2 blocking effects.

The pharmacodynamics of Sulpiride doses

The biphasic action of Sulpiride encompasses a low-dose, initial presynaptic action and an antagonizing D2 postsynaptic action with accumulating concentration, which first cancels out the presynaptic, DA enhancing effect and then dominates, resulting in a fully antagonistic action on DA (Caley and Weber, 1995). This dose- and time-dependent biphasic action leads to different assumptions regarding Sulpiride effects for different dosages. 50 mg of Sulpiride acts predominantly on presynaptic autoreceptors, because the plasma concentration does not reach the threshold for D2 postsynaptic blockade. In addition, the presynaptic response to 50 mg should occur later in time compared to the presynaptic effects of 200 and 400 mg. Furthermore, dosages of 200 and 400 mg should block both pre- and postsynaptic D2 receptors, with 400 mg reaching the plasma levels for pre- and postsynaptic effects in the MDS earlier

in time compared to 200 mg. A postsynaptic dominance is only expected for 400 mg (Mehta et al., 2008).

Evaluation of three explanatory models

Model A assumes that dopamine and posterior vs. anterior theta are linked by an inverted U-shaped function and that equal doses of Sulpiride influence dopamine levels in the same direction. Because a 50 mg dose is too low to produce significant postsynaptic effects, all observed effects are necessarily presynaptic. Thus, model A for the present data would make the following assumptions: Low aE are typically located on the low DA left side of the inverted U and low Sulpiride plasma levels shift them up the ascending limb through presynaptic blockade. The same mechanism pushes high aE up to the top of the curve and beyond (descending limb). However, this model cannot explain any of the significant differences in time course observed here, limiting its explanatory power.

Model B assumes that Sulpiride produces pre- (50 mg) or pre- and postsynaptic (200, 400 mg) responses of similar magnitude in low and high aE groups that are, however, shifted in time. Applied to the present data model B would suggest that more posterior vs. anterior theta directly tracks dopamine levels (posterior shift = presynaptic blockade, dopamine increase; anterior shift = postsynaptic blockade, dopamine decrease). In high aE the presynaptic effects are visible under 50 mg at 0.5 hours. For higher doses significant presynaptic effects should have appeared before 0.5 hours. Postsynaptic effects for both higher doses started as early as 1.5 hours. Conversely, in low aE only presynaptic effects were evident and enduring. In neither group postsynaptic net effects were found within 4.5 hours. Although model B can principally account for the findings, it is necessary to assume that significant portions of the responses occurred within the first 30 minutes for high aE (missing parietalization) and after 4.5 hours for low aE (missing anteriorization). These time points were not included in data sampling here. Given that serum levels of Sulpiride have been reported to peak within a widely varying interval (one to six hours), a direct test of these assumptions in future studies seems warranted in order not to dismiss the model prematurely. However, the observed differences in response magnitude for high and low aE are not covered by the model.

Model C holds that in high aE postsynaptic effects should dominate at least for the two higher doses of Sulpiride, whereas for low aE net presynaptic effects should be observable for all doses, but particularly for the 50 mg dose. In high aE 50 mg should generate at least a small presynaptic response. Once again assuming that posterior versus anterior theta directly tracks dopamine levels the observed pattern closely matches these predictions: Low aE only showed presynaptic effects peaking earlier for the higher dose than for the lower ones, whereas high aE primarily showed postsynaptic effects for the two higher doses, with 400 mg peaking later than the presynaptic effects observed for low aE. In high aE we observed an initial presynaptic net effect after 0.5 hours for 50 mg, but presynaptic effects for 200 and 400 mg were non-significant. An explanation for this pattern in high aE might be that even under 50 mg presynaptic effects are opposed (but never outweighed) by postsynaptic effects in the time interval around 1 to 4.5 hours during which peak Sulpiride plasma levels most likely occurred. Alternatively, the lack of evidence for more enduring net presynaptic effects in high aE under 50 mg may be due to ceiling effects in our EEG measure (i.e., high aE may have already demonstrated a maximally posterior distribution of theta activity under placebo).

Taken together, model A is not supported by the present data, because it cannot explain the significant time course differences between low and high aE. Model B can accommodate some of the observations. Only model C can explain the complete pattern of findings.

Integration of recent research

It is well established that dopaminergic drug effects on working memory depend on baseline performance and DA levels (Phillips et al., 2004): low levels of DA accompany poor performance, which is generally improved by DA receptor agonists. By contrast, high levels of DA accompany good performance, which is generally impaired by DA receptor agonists. The present observations parallel these findings using a joint experimental-individual difference paradigm and suggest that aE may be regarded as an independent predictor of baseline DA levels that affects dopaminergic drug effects through differential weighting of pre- and postsynaptic drug action.

As anterior theta is generated in anterior cingulate cortex (ACC; Ishii et al., 1999),

we recently probed the ACC as a potential source of posterior vs. anterior theta (Chavanon et al., 2011) and found that especially theta in the rostral portion (rACC) was strongly associated with low values in our EEG measure. In line with the present results, ACC is known to respond to dopaminergic challenges (Vollm et al., 2004). Interestingly, high levels of inhibitory rACC delta/theta activity (i.e. presumably low ACC activity) have been associated with both blunted nucleus accumbens reward responses and anhedonia (i.e., depressive symptoms of reward-insensitive behavior and blunted positive emotionality or, arguably, extremely low aE; Wacker, Dillon, & Pizzagalli, 2009). Furthermore, ACC activity predicts the psychopharmacological treatment response in depressive patients (Korb et al., 2009). Thus, low aE individuals may have demonstrated a Sulpiride-induced "antidepressive" reaction in rACC mirrored by posterior vs. anterior theta. Pizzagalli (2011) recently argued that the rACC plays a key role in treatment outcomes due to its prominent position in the default network. He related the antidepressive rACC response to adaptive self-referential processing which parallels our suggestion that posterior vs. anterior theta (and low inhibitory rACC theta) is positively associated with optimistic future-oriented mentation about one's self and personally significant issues (Chavanon et al., 2011).

Limitations

Four caveats should be noted: (1) The present study was conducted with male participants and thus leaves generalizability to women open. (2) The assessment of Sulpiride effects was restricted to posterior vs. anterior theta activity. Other biological indicators such as plasma DA levels were not assessed, thus a validation of the EEG measure with other DA biomarkers is missing. (3) Although Sulpiride is a highly selective DA D2 receptor antagonist, the chance remains that the effects observed are due to interactions with other neurotransmitter systems rather than purely dopaminergic. (4) Finally, we cannot rule out that there were substance effects before our initial measurement at 30 minutes and after the final measurement at 4.5 hours. Thus, a definitive conclusion concerning the time-course model requires a study with an even more extended recording interval.

Conclusions

Using resting posterior versus anterior theta activity, we demonstrated that Sulpiride's pre- and postsynaptic effects play out differently for individuals high and low in aE. Whereas the present findings cannot fully rule out that these differences are exclusively due to shifts in the time course of the drug responses, a more parsimonious model holds that low aE individuals are more sensitive to agonistic presynaptic, and high aE to antagonistic postsynaptic Sulpiride effects. These data not only add to the still limited evidence for a dopaminergic basis of aE, but also help to elucidate the neurobiological mechanisms underlying the frequently observed paradoxical effects of dopaminergic drugs: Pre- and postsynaptic reactivity depends on personality-correlated baseline MDS activity. This factor contributes to the variability in the EEG-effects and possibly to the clinical efficacy of dopaminergic drugs. Future research may probe these suggestions and investigate the molecular basis of individual differences in pre- versus postsynaptic dopamine D2 receptor sensitivity.

References

- Arthurs OJ, Stephenson CM, Rice K, Lupson VC, Spiegelhalter DJ, Boniface SJ, Bullmore ET (2004) Dopaminergic effects on electrophysiological and functional MRI measures of human cortical stimulus-response power laws. *Neuroimage* 21:540-546.
- Caley CF, Weber SS (1995) Sulpiride: an antipsychotic with selective dopaminergic antagonist properties. *Ann Pharmacother* 29:152-160.
- Cattell RB, Weiß RH (1971) Grundintelligenztest Skala 3 (CFT 3) [Culture Fair Intelligence Test, Scale 3]. Braunschweig: Georg Westermann Verlag.
- Chavanon ML, Wacker J, Stemmler G (2011) Rostral anterior cingulate activity generates posterior versus anterior theta activity linked to agentic extraversion. *Cogn Affect Behav Neurosci* 11:172-185.
- Cools R, Sheridan M, Jacobs E, D'Esposito M (2007) Impulsive personality predicts dopamine-dependent changes in frontostriatal activity during component processes of working memory. *J Neurosci* 27:5506-5514.
- Davidson RJ, Jackson DC, Larson CL (2000) Human electroencephalography. In: *Handbook of Psychophysiology* (Cacioppo JT, Tassinari LG, Bernston GG, eds), pp 27-51. Cambridge: Cambridge University Press.
- Delorme A, Makeig S (2004) EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods* 134:9-21.
- Depue RA, Collins PF (1999) Neurobiology of the structure of personality: Dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion. *Behav Brain Sci* 22:491-569.
- Depue RA, Luciana M, Arbisi P, Collins P, Leon A (1994) Dopamine and the Structure of Personality - Relation of Agonist-Induced Dopamine Activity to Positive Emotionality. *J Pers Soc Psychol* 67:485-498.
- Ishii R, Shinosaki K, Ukai S, Inouye T, Ishihara T, Yoshimine T, Hirabuki N, Asada H, Kihara T, Robinson SE, Takeda M (1999) Medial prefrontal cortex generates frontal midline theta rhythm. *Neuroreport* 10:675-679.
- Jasper HH (1958) The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 10:371-375.
- Kimberg DY, D'Esposito M, Farah MJ (1997) Effects of bromocriptine on human subjects depend on working memory capacity. *Neuroreport* 8:3581-3585.
- Knyazev GG (2009) Is cortical distribution of spectral power a stable individual characteristic? *Int J Psychophysiol* 72:123-133.
- Korb AS, Hunter AM, Cook IA, Leuchter AF (2009) Rostral anterior cingulate cortex theta

- current density and response to antidepressants and placebo in major depression. *Clin Neurophysiol* 120:1313-1319.
- Mauri MC, Bravin S, Bitetto A, Rudelli R, Invernizzi G (1996) A risk-benefit assessment of sulpiride in the treatment of schizophrenia. *Drug Safety* 14:288-298.
- Mehta MA, Montgomery AJ, Kitamura Y, Grasby PM (2008) Dopamine D2 receptor occupancy levels of acute sulpiride challenges that produce working memory and learning impairments in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 196:157-165.
- Mehta MA, McGowan SW, Lawrence AD, Aitken MR, Montgomery AJ, Grasby PM (2003) Systemic sulpiride modulates striatal blood flow: relationships to spatial working memory and planning. *Neuroimage* 20:1982-1994.
- Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG (1998) Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 78:189-225.
- Morrone JV, Depue RA, Scherer AJ, White TL (2000) Film-induced incentive motivation and positive activation in relation to agentic and affiliative components of extraversion. *Personality and Individual Differences* 29:199-216.
- Perrin F, Pernier J, Bertrand O, Echallier JF (1989) Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 72:184-187.
- Phillips AG, Ahn S, Floresco SB (2004) Magnitude of dopamine release in medial prefrontal cortex predicts accuracy of memory on a delayed response task. *J Neurosci* 24:547-553.
- Pizzagalli DA (2011) Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology* 36:183-206.
- Ruch W (1999) Die revidierte Fassung des Eysenck Personality Questionnaire und die Konstruktion des deutschen EPQ-R bzw. EPQ-RK [The Eysenck Personality Questionnaire--Revised and the construction of German standard and short versions EPQ-R and EPQ-RK]. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie* 20:1-24.
- Tellegen A, Waller NG (2008) Exploring personality through test construction: Development of the Multidimensional Personality Questionnaire. In: *The Sage Handbook of Personality and Assessment* (Boyle GJ, Matthews G, Saklofske DH, eds), pp 161-292. London: Sage.
- Tomer R, Goldstein RZ, Wang GJ, Wong C, Volkow ND (2008) Incentive motivation is associated with striatal dopamine asymmetry. *Biol Psychol* 77:98-101.
- Unsworth N, Heitz RP, Schrock JC, Engle RW (2005) An automated version of the operation span task. *Behav Res Methods* 37:498-505.
- Verbeeck W, Berk M, Paiker J, Jersky B (2001) The prolactin response to sulpiride in

- major depression: the role of the D2 receptor in depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 11:215-220.
- Vollm BA, de Araujo IE, Cowen PJ, Rolls ET, Kringelbach ML, Smith KA, Jezzard P, Heal RJ, Matthews PM (2004) Methamphetamine activates reward circuitry in drug naive human subjects. *Neuropsychopharmacology* 29:1715-1722.
- Wacker J, Chavanon M-L, Stemmler G (2006) Investigating the dopaminergic basis of extraversion in humans: A multilevel approach. *J Pers Soc Psychol* 91:171-187.
- Wacker J, Chavanon ML, Stemmler G (2010) Resting EEG signatures of agentic extraversion: New results and meta-analytic integration. *Journal of Research in Personality* 44:167-179.
- Wacker J, Dillon DG, Pizzagalli DA (2009) The role of the nucleus accumbens and rostral anterior cingulate cortex in anhedonia: integration of resting EEG, fMRI, and volumetric techniques. *Neuroimage* 46:327-337.
- Zuckerman M (2002) Zuckerman-Kuhlman personality questionnaire (ZKPQ): An alternative five-factorial model. In: *Big Five Assessment* (de Raad B, Perugini M, eds), pp 377-396. Göttingen: Hogrefe & Huber.

6 GESAMTDISKUSSION

Integrierende Diskussion der Studien und Ausblick

6.1 ÜBERSICHT

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich auf einer übergeordneten Ebene mit der Prüfung der Depue'schen Grundannahme, dass die "Agency" oder "agentische" Facette der Extraversion durch funktionale Unterschiede im MDS bedingt wird. Solche funktionalen Unterschiede im dopaminergen System können genetisch bedingt sein, man darf dabei allerdings nicht vergessen, dass dieses System auch durch Erfahrung entwicklungsbiologisch geformt wird. Betrachtet man die drei Studien der vorliegenden Arbeit, so kann man festhalten, dass alle drei Studien direkte (Manuskript 1 und 3) oder indirekte Hinweise (Manuskript 2) für die Grundannahme einer zumindest teilweisen dopaminergen Basis der Extraversion bereitstellen. Auf der Messebene kann man festhalten, dass dopaminerge Aspekte innerhalb der Neurobiologie der Extraversion aber auch des Arbeitsgedächtnisses sich in der Verteilung langsamer Frequenzen (1 – 10.25 Hz) auf einer topographischen Dimension posterior vs. anterior widerspiegeln.

In diesem letzten Kapitel der Arbeit werden folgende vier Themen, die innerhalb der Artikel nicht oder nur sehr verkürzt diskutiert bzw. ausgeführt werden konnten, nochmals kurz aufgegriffen. Als erstes soll die posteriore vs. anteriore Theta-Aktivität auf ihre Eignung als biologischer Indikator dopaminerger Aktivität evaluiert werden. Im Anschluss daran wird die im Manuskript 2 bereits gestellte Frage nach der funktionalen Bedeutung der posterioren vs. anterioren Theta-Aktivität detaillierter betrachtet und anhand neuerer empirischer Studien bewertet. Im dritten Abschnitt wird eine Reinterpretation der Ergebnisse aus Manuskript 1 nach heutigem Wissensstand vorgeschlagen. Abschließend wird ein Ausblick zur Anwendbarkeit der im Rahmen dieser Dissertation gewonnen Erkenntnisse in diversen psychologischen Forschungsbereichen eingegangen.

6.2 POSTERIORE VS. ANTERIORE AKTIVITÄT ALS BIOLOGISCHER INDIKATOR DOPAMINERGER AKTIVITÄT

Biologische Marker dopaminerger Aktivität sollten folgende Kriterien erfüllen (van der Post, de Waal, de Kam, Cohen, & van Gerven, 2004): 1) eine klare Reaktion auf therapeutisch eingesetzte Dosierungen dopaminerger Substanzen, 2) konsistentes Ansprechen des möglichen Markers auf dopaminerge Manipulationen über Studien

hinweg, 3) es muss eine Dosis-Response-Beziehung bestehen zwischen dopaminergen Substanzen und dem potentiellen Marker und 4) es muss eine plausible Beziehung zwischen dem biologischen Marker und der Pharmakologie dopaminerger Substanzen bestehen. Betrachtet man die bisherigen Erkenntnisse zur posterioren vs. anterioren Theta-Aktivität, so kann man festhalten, dass er bisher alle diese Kriterien erfüllt. In Studie 3 konnte gezeigt werden, dass bei den im therapeutischen Kontext normalerweise eingesetzten Einzeldosierungen von 50 und 200 mg Sulpirid sowohl hoch als auch niedrig Extravertierte bedeutsame Veränderungen in der posterioren vs. anterioren Theta-Aktivität aufwiesen. Zumindest für die 200 mg Dosis konnten die Effekte von Wacker et al. (2006) repliziert werden, so dass sich auch über Studien hinweg ein konsistentes Ansprechen hoch und niedrig Extravertierter zeigen ließ. Sowohl für hoch als auch für niedrig Extravertierte konnte Studie 3 ferner entgegengesetzte, lineare Dosis-Wirkungsbeziehungen nachweisen. Ferner lässt sich der biphasische Wirkungsverlauf von Sulpirid, der sich in pharmakologischen Studien zeigt, auch in der posterioren vs. anterioren Theta-Aktivität wiederfinden, so dass auch Kriterium 4 zu gelten scheint. Die posteriore vs. anteriore Theta-Aktivität scheint ein direktes Abbild der dopaminergen Aktivität zu sein, so dass alle von van der Post und Kollegen (2004) genannten Kriterien für einen biologischen Indikator gegeben sind.

Aus eigenschaftstheoretischer Perspektive sollte die posteriore vs. anteriore Theta-Aktivität, wenn sie die tonische dopaminergen Aktivität umfasst, auch über eine gewisse zeitliche Stabilität verfügen. Manuskript 2 enthält nur einen Schätzer für ein 5-stündiges Intervall. Da es sich bei der posterioren vs. anterioren Theta-Aktivität ferner um ein Differenzmaß handelt, müssen auch Informationen zu den psychometrischen Eigenschaften vorgelegt werden, da die Reliabilität -rein statistisch betrachtet- verringert sein könnte aufgrund der Differenzbildung. Im Sommer 2010 wurde in zwei Semesterarbeiten eine erste Studie zu den psychometrischen Eigenschaften der posterioren versus anterioren Theta-Aktivität durchgeführt (Berwanger, Donath, & Emser, 2010; Böttcher & Kempe, 2010). Hierzu wurde bei vierzig Männern zu zwei Meßzeitpunkten (t_1 , t_2 ; Monatsintervall) das Ruhe-EEG erfasst. In Übereinstimmung mit früheren Befunden (z.B. Manuskript 2) konnte in beiden Sitzungen bei niedrig agentisch Extravertierten im Vergleich zu hoch agentisch Extravertierten eine ausgeprägtere anteriore Theta-Aktivität festgestellt werden. Die posteriore vs. anteriore Theta-Aktivität unter Ruhebedingungen wies ferner eine Test-Retest Stabilität von $r = .76$ auf. Sowohl

für hoch als auch für niedrig agentisch Extravertierte war die Interne Konsistenz exzellent (Cronbach Alphas $>.75$). Befürchtungen, dass die Reliabilität posteriorer vs. anteriorer Theta-Aktivität aufgrund der Differenzbildung deutlich reduziert sein könnten, scheinen daher unbegründet. Die topographische Verteilung der Theta-Aktivität scheint alles in allem ein psychometrisch einwandfreier biologischer Indikator der dopaminergen Aktivität zu sein, der auch die Traitausprägung in agentischer Extraversion gut vorhersagen kann.

Trotz allen Optimismuses, dass mit der posterioren vs. anterioren Theta-Aktivität ein konsistent replizierbarer biologischer Indikator vorzuliegen scheint, müssen folgende Punkte angemerkt werden. Da in allen Studien zur pharmakologischen Responsivität der posterioren vs. anterioren Theta-Aktivität bislang nur Männer untersucht wurden, ist noch zu zeigen, dass dieses Maß auch in gleicher Weise für Frauen die Kriterien eines biologischen Indikators erfüllt. Es sei an dieser Stelle ferner darauf hingewiesen, dass sich die Befunde zurzeit natürlich auf die Wirkungsweisen eines dopaminergen Antagonisten beschränken. So bleibt zum einen natürlich zu prüfen, wie responsiv die posteriore vs. anteriore Theta-Aktivität für andere dopaminerge D2- oder auch D1-/D2-Rezeptorantagonisten ist. Zum anderen können Aussagen über die differentielle Sensitivität agentisch Extravertierter und Introvertierter für dopaminerge Agonisten nicht inferiert werden, da eine hohe Empfindlichkeit für dopaminerge Antagonisten wahrscheinlich nicht mit einer analogen Sensitivität für agonistische Manipulationen einhergeht (Rammsayer, 2000).

Ebenso ungeklärt ist, welche Reaktionen und Zusammenhänge die posteriore vs. anteriore Theta-Aktivität unter Manipulation des mit dem Dopaminsystem in Interaktion stehenden serotonergen Systems aufweist. Dies ist vor allem von theoretischer Seite bedeutsam, da auch Depue und Collins (1999) eine serotonerge Modulation der Facilitations-Schwelle annehmen. Gerade die Theta-Aktivität im rostrale ACC prädiziert den Erfolg einer Behandlung mit Serotonin- und Serotonin-Noradrenalin-Wiederhaufnahme-Hemmern (Korb et al., 2009), so dass durchaus anzunehmen ist, dass die posteriore vs. anteriore Theta-Aktivität auch auf solche nicht-dopaminergen pharmakologischen Manipulationen ansprechen könnte. Eine rein dopaminerge Selektivität der posterioren vs. anterioren Theta-Aktivität ist definitiv nicht

zu erwarten, da alle bisher als valide erachteten psychophysiologischen (Lidschlag)¹⁰ und neuroendokrinen (Prolaktin, Wachstumshormon) biologischen Marker auf serotonerge pharmakologische Manipulationen ansprechen (Gerra et al., 2000; Jürgen Hennig, Toll, Schonlau, Rohrmann, & Netter, 2000; LeDoux, Lorden, Smith, & Mays, 1998). Es wäre sogar eher verwunderlich, wenn nicht zumindest kleine Zusammenhänge zwischen posteriorer vs. anteriorer-Theta-Aktivität und serotonergen Manipulationen zu beobachten wären.

6.3 FUNKTIONALE BEDEUTUNG

Die in Manuskript 2 angebrachte mögliche funktionale Bedeutung des posterioren vs. anterioren Theta-Aktivität geht davon aus, dass es sich um ein Epiphänomen positiv-zukunftsorientierter Menalisierungsprozesse handelt, die spontan unter unstandardisierten Ruhebedingungen auftreten (vgl. Andrews-Hanna et al., 2010). Bisher stellt dies nur eine ungeprüfte Hypothese dar, die sich aus der bisherigen bildgebenden Forschung zu Default Networks ergibt. Tabelle 6-1 gibt die wichtigsten Strukturen des Default Networks wieder. Wie man der Tabelle entnehmen kann sind neben dem ACC auch posteriore Strukturen in den Ruhenetzwerken enthalten, so dass neben der Ähnlichkeit der Erfassungssituation auch die Topographie der beteiligten Strukturen eine hohe Parallelität zum posterioren vs. anterioren Theta-Index aufweist.

Unterstützung für eine Interpretation der Unterschiede zwischen hoch und niedrig Extravertierten im Rahmen des Default-Network-Ansatzes kommt aus einer Studie von Volkow und Kollegen, die agentische Extraversion - erfasst über Positive Emotionalität nach Tellegen und Waller (2008) - mit dem Baseline-Glucosemetabolismus im PET korrelierten (Volkow et al., 2011). Auch sie finden hohe, positive Korrelationen zwischen Positive Emotionalität und ACC, orbitofrontalem Cortex, sowie parietalem und occipitalem Cortex ($r_s > .45$). Dieses Aktivierungsmuster kann fast 1:1 mit dem Default Network in Einklang gebracht werden und wird von Volkow und Kollegen dementsprechend auch im Sinne der mentalen Prozesse, die im Default

¹⁰ Was die Lidschlagrate anbelangt, so wurde diese über zwei Jahrzehnte hinweg als biologischer Indikator dopaminergischer Aktivität angesehen (Depue et al., 1994; Ebert et al., 1996; C.N. Karson, 1983; C. N. Karson, 1988). Die empirische Befundlage ist jedoch sehr inkonsistent, so dass manche Autoren die Validität dieses Maßes stark bezweifeln (van der Post et al., 2004). Für eine elegante Studie zu den komplexen dopaminergen Vermittlungsprozessen siehe Jutkiewicz und Bergman (2004).

Network ablaufen, interpretiert. Auch eine Studie aus der Arbeitsgruppe von Liz Phelps stützt die gewählte Interpretation für die funktionale Bedeutung der posterioren vs. anterioren Theta-Aktivität. Sharot, Riccardi, Raio und Phelps (2007) berichten eine hohe Korrelation zwischen rACC Aktivierung im fMRI und Trait Optimismus im Life-Orientation Test, wenn die Probanden sich zukünftige, positive selbstrelevante Ereignisse vorstellen.

Tabelle 6-1: Tabelle 6-1: Zentrale Strukturen des Default Network nach Buckner, Andrews-Hanna und Schacter (2008).

Region	Brodmann-Areal
posteriorer cingulärer Cortex / retrosplinal Cortex	29, 30, 23, 31
Inferiorer parietaler Cortex	39, 40
ventromedialer präfrontaler Cortex (rostraler) frontopolarer Cortex	10
anteriorer cingulärer Cortex	24, 32
rostraler präfrontaler Cortex	9
dorsolmedialer präfrontaler Cortex	24, 32, 10, 9
lateral temporal Cortex	21
Hippocampus Formation	

In einer Pilotstudie wurde inzwischen geprüft, ob die Annahme einer funktionalen Verbindung zwischen Default-Network Prozessen und posteriorer vs. anteriorer Theta-Aktivität gestützt werden kann (Lorenzen & Wilhelm, 2010). Die in der fMRT-Forschung anzutreffenden Paradigmen zur Induktion positiv-zukunftsorientierte Mentalisierung (Darbietung von einzelnen Sätzen), ist für eine EEG-Untersuchung mit Ziel einer reliablen spektralanalytischen Auswertung leider ungeeignet.¹¹ Ziel dieser Pilotstudie war, ein analoges Imaginationsparadigma zu entwickeln und eine erste Prüfung des

¹¹ Für die reliable Bestimmung der Power in den Frequenzbändern werden mindestens 60 Sekunden artefaktfreie Daten empfohlen, die in Segmente mit einer Länge von höchstens 3.5 Sekunden gesplittet sein sollten. Längere Segmentintervalle verletzen die Stationaritätsannahme der Fourier-Transformation (Pizzagalli, 2007).

Zusammenhangs zwischen positiver, zukunftsorientierter Mentalisierung und der posterioren vs. anterioren Theta-Aktivität vorzunehmen. Eine Pilotstichprobe mit vierzig männlichen Probanden wurde gebeten, sich 90 Sekunden lang a) den schönsten Tag in ihrem Leben auszumalen (selbst-referentiell, Zukunft) und b) sich die Situation vorzustellen, dass man beim Spazieren einen Bekannten trifft (selbstreferentiell, ohne Zukunftsausrichtung). Die inhaltliche Gestaltung dieser Bedingungen orientierte sich an Studien von Andrews-Hanna et al. (2010), wobei natürlich im Vergleich zur genannten Originaluntersuchung, die Imagination als Paradigma deutlich weniger kontrolliert ist. In einer Nachbefragung wurden Valenz, Arousal, Imaginationsinhalte, Imaginationsgüte sowie die Imaginationsintensität erfasst. Lediglich die Valenz unterschied sich bedeutsam zwischen den beiden Bedingungen, $t(52) = 4.21, p < .01$. Die Analyse der posterioren vs. anterioren Theta-Aktivität zeigte, dass im Vergleich zur Kontrollbedingung unter der positiven, selbstreferentiellen Zukunftsimagination posteriorer ausfiel, $t(52) = -1.85, p < .05$. Dies kann durchaus als eine erste Bestätigung der Default-Network-Hypothese angesehen werden.

6.4 REINTERPRETATION DER ERGEBNISSE MANUSKRIFT 1

Das erste Manuskript ließ einige Fragen unbeantwortet. Aus heutiger Sicht kann man manche der Befunde von damals nachvollziehbarer einordnen. Betrachtet man die Effekte für die Reaktionszeiten bei hoch anspruchsvollen Distraktor-Durchgängen, so wurde in Manuskript 1 beobachtet, dass vor allem bei 2 - und 3-back-Aufgaben eine deutliche Umkehrung der bestehenden extraversionsbasierten Unterschiede durch Sulpirid erzeugt wird. Legt man die Befunde aus Manuskript 3 zugrunde, dann müsste bei hoch Extravertierten Sulpirid zu einem D2-antagonistischen Effekt geführt haben, während bei niedrig Extravertierten ein eher D2-agonistischer Effekt zugrunde gelegen haben müsste. Wendet man nun diese Informationen auf das Modell von Durstewitz und Seamans (2008) zur Beziehung der D1/D2-Ratio zu Flexibilität und Stabilität an, dann käme man zur folgenden Vorhersage: Die D2-antagonistische Wirkung Sulpirides sollte zu einem D1-dominierten Zustand führen, der durch eine stabile aber unflexible Arbeitsgedächtnisleistung gekennzeichnet sein sollte. D2-agonistische Wirkungen des Pharmakons sollten entsprechend zu einem D2-dominierten Zustand führen, der durch instabile aber flexible Arbeitsgedächtnisrepräsentationen geprägt sein sollte. Unter der Annahme, dass sich Flexibilität vor allem in schnelleren Reaktionszeiten zeigt (Stabilität

als stark top-down kontrollierter Prozess, sollte langsamere, aber fehlerfreiere Reaktionen produzieren), so lässt sich folgendes Muster erwartet: Bei niedrig Extravertierten unter Sulpirid sollte sich eine Beschleunigung der Reaktionszeiten zeigen, da sie aufgrund der vornehmlich agonistischen Wirkung einen D2-Zustand hoher Flexibilität erreichen, während bei hoch Extravertierten durch die antagonistische Reduktion der D2-Aktivität ein D1-dominiertes Zustand geringerer Flexibilität mit einer Verlangsamung der Reaktionszeiten zu verzeichnen sein sollte. Auf der Verhaltensebene ist dies genau, was in Manuskript 2 zu sehen war. Wie Chatham, Herd, Brant, Hazy, Miyake, O'Reilly, et al. (in press) in einem computational Model der n-back-Aufgabe sehr schön darlegen, sind besonders die hoch proaktive interferierenden Distraktoren, so wie sie hier verwendet wurden, sensitiv für Baseline-Unterschiede im frontalen Cortex (Chatham et al., in press) und weniger von Lernprozessen über die Trials hinweg betroffen, sodass man die Verhaltensdaten aus Wacker et al. (2006) und Chavanon et al. (2007) mit dem Modell von Durstewitz und Seamans (2008) gut erklären kann. Problematischer wird die Anwendung für die Befunde mit Schwerpunkt auf dem Parietalcortex, da sich das Durstewitz-Modell sich in seinen Annahmen doch auf den PFC beschränkt. Das Modell von Cools kommt zu ähnlichen Vorhersagen, positioniert aber Flexibilität im Striatum (Cools, 2011; Cools & D'Esposito, 2011; Cools, Nakamura, & Daw, 2011). Cools legt allerdings auch dar, dass aufgrund einer Vielzahl dopaminergischer Verschaltungen - auf die hier an dieser Stelle aus Platzgründen nicht weiter eingegangen wird - eine striatal-bedingte Modulation posteriorer Regionen erfolgt. Dies wiederum passt sowohl zu Verhaltens- als auch zu den EEG-Daten aus Manuskript 1. Trotzdem, dass nun eine elegantere post-hoc Erklärung der Befunde aus Manuskript 1 vorgelegt werden kann, ist die n-back-Aufgabe nicht das Paradigma der Wahl für die Untersuchung von Flexibilität und Stabilität als basale Arbeitsgedächtnisdimensionen. Hier sollten Paradigmen wie Reversal- oder Probabilistisches Lernen, Set-Shifting oder Switching Aufgaben eingesetzt werden.

6.5 FORSCHUNGSAUSBLICK

Insgesamt haben die im Rahmen dieser Dissertation gewonnenen Erkenntnisse Implikationen für die weitere Forschung, sowohl was die Grundlagen als auch die klinischen Anwendung betrifft. Aus einer entwicklungsbiologischen Sicht ist die Frage interessant, inwieweit sich die unter Ruhebedingungen erfasste posteriore vs. anteriore

Theta-Aktivität mit zunehmendem Alter verändert und welchen Einfluss eine dopaminerg-degenerative Erkrankung wie Parkinson in unterschiedlichen Krankheitsstadien hat. Wie Mehta und Kollegen (1999) berichten, ähneln die kognitiven Veränderung nach 400 mg Sulpirid denen, die bei Morbus Parkinson beobachtet werden, so dass anzunehmen ist, dass sich auch dieses Krankheitsbild in der posterioren vs. anterioren Theta-Aktivität widerspiegeln könnte. Dies erscheint vor allem auch plausibel vor dem Hintergrund, dass Morbus Parkinson meist eine depressive Symptomatik vorgeschaltet ist (Leplow, 2007), was letztlich gut zu den in Manuskript 2 bereits angedeutet Parallelen zwischen Depression, Extraversion und posteriorer vs. anteriorer Theta-Aktivität und rostraler ACC Theta-Aktivität passt.¹² Außerdem mehren sich Hinweise, dass nicht nur die Degeneration der Substantia nigra eine zentrale Rolle bei Parkinson spielt, sondern dass auch dem mesolimbischen Dopaminsystem eine nicht zu vernachlässigende Rolle zukommt (Nagano-Saito et al., 2002).

Auch in der normalen Hirnentwicklung sind Veränderungen in der dopaminergen Neurotransmission zu verzeichnen, so dass neben großen Veränderungen in der Adoleszenz (Wahlstrom et al., 2010) auch innerhalb des normalen Alterungsprozesses eine Reduktion dopaminerger Neurone (0.3% pro Lebensjahr) zu beobachten ist. Auch hier stellt sich die Frage, inwieweit sich die Veränderungen in mesostriatal-mesocorticolimbischen Strukturen auf die posteriore vs. anteriore Theta-Aktivität auswirkt. Betrachtet man die neueste Forschung zum Default Network so zeigt sich auch hier, dass die Aktivierungen innerhalb der Ruhenetzwerke sowohl im Laufe des normalen Alterungsprozesses als auch bei progredient-degenerativen Erkrankungen deutlichen Änderungen unterworfen sind (Nagano-Saito, Liu, Doyon, & Dagher, 2009). Die Bedeutung des Default Networks wurde und wird auch bei einer Reihe anderer psychischen Störungen untersucht (Broyd et al., 2009).

Insbesondere im Rahmen der Depression ist - wie in den Manuskripten 2 und 3 darlegt wurde - gerade die Theta-Aktivität im rostralen ACC als Biomarker der Treatment-Response im Gespräch (Pizzagalli, 2011). Wie die Metaanalyse von Pizzagalli (2011) zeigt, beschränkt sich die Vorhersagekraft der Theta-Aktivität im rostralen ACC

¹² Depressive Symptome, die mit der akuten Phase von Morbus Parkinson einhergehen, sind durchaus qualitativ von vorgeschalteten depressiven Symptomen zu unterscheiden, da in den späteren Phasen ein realer Verstärker- und Kontrollverlust zu verzeichnen ist und die gängigen depressionsspezifischen Attributions- und Denkstile nicht vorliegen (Leplow, 2007).

nicht nur auf Pharmakotherapie, sondern auch auf andere "biologische" Behandlungsmethoden wie z.B. Schlafentzug und transkranielle Magnetstimulation. Insbesondere die anhedonische Depression wird hierbei als ein extrem Pol der agentischen Facette angesehen, was sich auch in einer hohen negativen Korrelation (Spearman's $\rho = -.52$) im Selbstbericht zeigt (Wacker et al., 2010). In Übereinstimmung mit dieser Literatur wurde im Manuskript 3 für Probanden mit extrem niedrigen Werten in agentischer Extraversion auch eine sehr ausgeprägte präsynaptische, "antidepressive" Reaktion auf 50 und 200 mg Sulpirid gezeigt (sowohl im Vergleich mit der 400 mg Bedingung als auch im Vergleich mit den hoch extravertierten Gruppen). Dies lässt die Vermutung zu, dass eventuell auch der posteriore vs. anteriore Theta-Index als ein Biomarker eines antidepressiven Behandlungserfolgs eignet. Unbeantwortet ist meines Wissens nach noch die Frage, inwieweit kognitiv-verhaltenstherapeutische Interventionen sich in einer flexibleren, adaptiveren Art des selbstreferentiellen Verarbeitens und der frontocingulären Theta-Aktivität widerspiegeln. Dies ist im Kern die Frage nach der Plastizität des vermuteten frontocingulären Systems oder Default Networks, wenn keine direkte Manipulation der biologischen Mechanismen durch z.B. Pharmaka oder Stimulationsmethoden erfolgt, sondern auf Lernerfahrungen fußt. Auch die konkrete Rolle (Prädiktor oder Mediator) des ACC bzw. der posterioren vs. anterioren Theta-Aktivität gilt es noch zu klären (vgl. Pizzagalli, 2011). Dies alles sind Fragen, mit denen sich zukünftige empirische Studien beschäftigen werden.

Aufgrund der Befunde aus Manuskript 3 lassen sich allgemeine Empfehlungen für neuropharmakologische Studien zur Extraversion ableiten. So empfiehlt es sich (1) eher mittlere Dosierungen zu verabreichen, da diese anscheinend zuverlässige Responses an beiden Polen der Extraversionsdimension erzeugen. Niedrigere Dosierungen können bei Extravertierten sehr kleine Effekte erzeugen, die Studien ohne Extremgruppenansatz oder mit kleinen, median-gesplitteten Stichproben wahrscheinlich nicht statistisch absichern können. (2) Es sollte als Standard in pharmakologischen Studien mindestens drei Messzeitpunkte mit ein- bis zweistündigem Intervall realisiert werden, um spezifische prä- und postsynaptische Wirkungen der Präparate für Introvertierte und Extravertierte abschätzen zu können, da diese - wie hier gezeigt werden konnte - existieren und über ein enormes Erklärungspotential verfügen. Es wird ferner ausdrücklich darauf verwiesen, dass alle hier vorgestellten Manuskripte aus

ökonomischen Gründen einen Extremgruppenansatz verfolgten. Die Effektstärken, die in unselektierten Stichproben zu erwarten sind, liegen deutlich unter den in den Manuskripten berechneten Koeffizienten. Dies ist unbedingt bei der Planung weiterer Studien zu berücksichtigen.

Manuskript 3 hat außerdem Implikationen für molekulargenetische Assoziationsstudien. Aufgrund der Befunde erscheint der DRD2 SNP19, der mit dem TAQ1 A Polymorphismus gekoppelt ist, von besonderem weiterem Interesse, da diese Kombination sowohl Einfluss auf die prä- als auch auf die postsynaptischen D2-Rezeptoren nimmt. Eine erste Reanalyse bestehender Daten in diese Richtung wurde bereits von Köhler und Kollegen (under revision) vorgelegt. Hier konnte gezeigt werden, dass das TAQ1 A und SNP19 die posteriore vs. anteriore Delta/Theta-Aktivität vorhersagen. Insbesondere wiesen Träger des T-Allels des SNP19, die über weniger D2-Autorezeptoren im präfrontalen Cortex und im Striatum verfügen, eine stärkere posteriore vs. frontale Delta/Theta-Aktivität auf (Köhler et al., under review). Im Kontext von Manuskript 3 können diese Daten als unterstützend für die Interpretation einer weniger prä- sondern stärker postsynaptischen Reaktivität Extravertierter angesehen werden. Weitere Studien, die sich insbesondere mit den Polymorphismen der DRD2-Rezeptoren beschäftigen, werden zeigen, inwieweit die posteriore vs. anteriore Theta-Aktivität als "intermediate phenotype" die Lücke auf dem Weg vom Gen zum komplexen Extraversionstrait füllen kann.

Auch was die kognitiven Neurowissenschaften anbelangt, sind die Erkenntnisse aus Manuskript 3 von Bedeutung. Sie verweisen deutlich darauf, dass man interindividuelle Differenzen auch in Zeitverläufen von Substanzwirkungen berücksichtigen sollte und eine dynamische Betrachtung der Substanzwirkung beachtlich zur Erklärung von paradoxen Effekten beitragen kann. Meines Erachtens wäre es daher sinnvoll in diesem Bereich sowohl dopaminerge Aspekte der Persönlichkeit als auch die "üblichen Verdächtigen" wie Arbeitsgedächtniskapazität und COMT-Polymorphismus, die ebenfalls mit Unterschieden in der dopaminergen Grundaktivierung einhergehen sollen, auf differentielle Substanzwirkungen (Reaktivität und Zeitverlauf) zu prüfen. Dies kann ungeahnte Beiträge zur Erklärung von bisher als inkonsistent geltenden Substanzeffekten leisten. Trotz eines zuverzeichnenden Trends zur Berücksichtigung von interindividuellen Unterschieden in kognitiven Variablen, wird

dies noch zu wenig in fMRT-Untersuchungen umgesetzt. So möchte ich nun mit den Worten Cronbachs (Cronbach, 1957, p. 647) schließen, die – im vorliegenden Kontext – als Appell zu mehr differentiellen Ansätzen in der experimentellen und allgemeinen Psychologie zu verstehen sind, aber auch als Appell zu mehr experimenteller Forschung im Persönlichkeitsbereich:

"Individual differences have been an annoyance rather than a challenge to the experimenter. His goal is to control behavior, and variation within treatments is proof that he has not succeeded. Individual variation is cast into that outer darkness known as error variance. [...] The correlational psychologist is in love with just those variables the experimenter left home to forget. He regards individual and group variation as important effects of biological and social causes".

7 LITERATUR

- Aguilera, M., Barrantes-Vidal, N., Arias, B., Moya, J., Villa, H., Ibanez, M. I., et al. (2008). Putative role of the COMT gene polymorphism (Val158Met) on verbal working memory functioning in a healthy population. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147B(6), 898-902.
- Aiken, L. S., & West, S. G. (1991). *Multiple Regression: Testing and Interpreting Interactions*. Thousand Oaks: Sage Publications.
- Allen, J. J. B., Coan, J. A., & Nazarian, M. (2004). Issues and assumptions on the road from raw signals to metrics of frontal EEG asymmetry in emotion. *Biological Psychology*, 67(1-2), 183-218.
- Allman, J. M., Hakeem, A., Erwin, J. M., Nimchinsky, E., & Hof, P. (2001). The anterior cingulate cortex. The evolution of an interface between emotion and cognition. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 935, 107-117.
- Allport, G. W. (1966). Traits revisited. *American Psychologist*, 21, 1-10.
- Amin, Z., Constable, R. T., & Canli, T. (2004). Attentional bias for valenced stimuli as a function of personality in the dot-probe task. *Journal of Research in Personality*, 38, 15-23.
- Arnsten, A. F. (1997). Catecholamine regulation of the prefrontal cortex. *Journal of Psychopharmacology*, 11(2), 151-162.
- Arnsten, A. F. (1998). Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(11), 436-447.
- Arnsten, A. F., & Li, B. M. (2005). Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1377-1384.
- Asada, H., Fukuda, Y., Tsunoda, S., Yamaguchi, M., & Tonoike, M. (1999). Frontal midline theta rhythms reflect alternative activation of prefrontal cortex and anterior cingulate cortex in humans. *Neuroscience Letters*, 274(1), 29-32.
- Ashby, F. G., Isen, A. M., & Turken, A. U. (1999). A neuropsychological theory of positive affect and its influence on cognition. *Psychological Review*, 106(3), 529-550.
- Baddeley, A. D. (1998). The central executive: a concept and some misconceptions. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4(5), 523-526.
- Baddeley, A. D., & Logie, R. H. (1999). Working Memory: The Multiple-Components Model. In A. Miyake & P. Shah (Eds.), *Models of Working Memory: Mechanisms of Active Maintenance and Executive Control* (pp. 28-61). Cambridge: Cambridge University Press.
- Badre, D., & Wagner, A. D. (2004). Selection, integration, and conflict monitoring: Assessing the nature and generality of prefrontal cognitive control mechanisms. *Neuron*, 41(3), 473-487.
- Bates, T. C., & Rock, A. (2004). Personality and information processing speed: Independent influences on intelligent performance. *Intelligence*, 32(1), 33-46.
- Beaver, J. D., Lawrence, A. D., Passamonti, L., & Calder, A. J. (2008). Appetitive motivation predicts the neural response to facial signals of aggression. *Journal of*

- Neuroscience*, 28(11), 2719-2725.
- Ben-Jonathan, N., & Hnasko, R. (2001). Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocrine reviews*, 22(6), 724-763.
- Benjamin, J., Osher, Y., Lichtenberg, P., Bachner-Melman, R., Gritsenko, I., Kotler, M., et al. (2000). An interaction between the catechol O-methyltransferase and serotonin transporter promoter region polymorphisms contributes to tridimensional personality questionnaire persistence scores in normal subjects. *Neuropsychobiology*, 41(1), 48-53.
- Berwanger, J., Donath, L., & Emser, T. (2010). *Stabilität des frontalen vs. parietalen Theta-Index als Indikator für die Persönlichkeitsdimension Extraversion*. Unpublished Semesterarbeit, Philipps-Universität, Marburg.
- Bilder, R. M., Volavka, J., Lachman, H. M., & Grace, A. A. (2004). The catechol-O-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology*, 29(11), 1943-1961.
- Birbaumer, N., & Schmidt, R. F. (2006). *Biologische Psychologie* (6th ed.). Berlin: Springer.
- Bjorklund, A., & Dunnett, S. B. (2007). Fifty years of dopamine research. *Trends in Neuroscience*, 30(5), 185-187.
- Böttcher, A., & Kempe, M. (2010). *Frontoparietale Theta-Aktivität und Extraversion: eine Untersuchung zur Stabilität*. Unpublished Semesterarbeit, Philipps-Universität, Marburg.
- Botvinick, M. M. (2007). Conflict monitoring and decision making: reconciling two perspectives on anterior cingulate function. *Cognitive, affective, and behavioral neuroscience*, 7(4), 356-366.
- Braver, T. S., & Bongiolatti, S. R. (2002). The role of frontopolar cortex in subgoal processing during working memory. *Neuroimage*, 15(3), 523-536.
- Braver, T. S., & Cohen, J. D. (2001). Working memory, cognitive control, and the prefrontal cortex: Computational and empirical studies. *Cognitive Processing*, 25-55.
- Braver, T. S., Cohen, J. D., Nystrom, L. E., Jonides, J., Smith, E. E., & Noll, D. C. (1997). A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*, 5(1), 49-62.
- Braver, T. S., Cole, M. W., & Yarkoni, T. (2010). Vive les differences! Individual variation in neural mechanisms of executive control. *Current Opinion in Neurobiology*, 20(2), 242-250.
- Braver, T. S., & Ruge, H. (2006). Functional neuroimaging of executive functions. In R. Cabeza & A. Kingstone (Eds.), *Handbook of functional neuroimaging of cognition*: MIT Press.
- Breier, A., Kestler, L., Adler, C., Elman, I., Wiesenfeld, N., Malhotra, A., et al. (1998). Dopamine D2 receptor density and personal detachment in healthy subjects. *American Journal of Psychiatry*, 155(10), 1440-1442.
- Bressolle, F., Bres, J., & Faure-Jeantis, A. (1992). Absolute bioavailability, rate of absorption, and dose proportionality of sulpiride in humans. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 81(1), 26-32.
- Brocke, B., Müller, J., & Strobel, A. (2006). Verhaltensgenetik. In K. Pawlik (Ed.), *Handbuch*

- Psychologie* (pp. 356 - 367). Berlin: Springer.
- Brocke, B., Spinath, F. M., & Strobel, A. (2005). Verhaltensgenetische Ansätze und Theorien der Persönlichkeitsforschung. In K. Pawlik (Ed.), *Theorien und Anwendungsfelder der differenziellen Psychologie. Enzyklopädie der Psychologie Band 5, Serie VIII* (pp. 431-486). Göttingen: Hogrefe.
- Broyd, S. J., Demanuele, C., Debener, S., Helps, S. K., James, C. J., & Sonuga-Barke, E. J. (2009). Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(3), 279-296.
- Bruder, G. E., Keilp, J. G., Xu, H., Shikhman, M., Schori, E., Gorman, J. M., et al. (2005). Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotypes and working memory: associations with differing cognitive operations. *Biological Psychiatry*, 58(11), 901-907.
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 1-38.
- Caley, C. F., & Weber, S. S. (1995). Sulpiride: an antipsychotic with selective dopaminergic antagonist properties. *Annals of Pharmacotherapy*, 29(2), 152-160.
- Canli, T., Amin, Z., Haas, B., Omura, K., & Constable, R. T. (2004). A double dissociation between mood states and personality traits in the anterior cingulate. *Behavioral Neuroscience*, 118(5), 897-904.
- Canli, T., Sivers, H., Whitfield, S. L., Gotlib, I. H., & Gabrieli, J. D. (2002). Amygdala response to happy faces as a function of extraversion. *Science*, 296(5576), 2191.
- Canli, T., Zhao, Z., Desmond, J. E., Kang, E., Gross, J., & Gabrieli, J. D. (2001). An fMRI study of personality influences on brain reactivity to emotional stimuli. *Behavioral Neuroscience*, 115(1), 33-42.
- Cattell, R. B. (1973). Personality pinned down. *Psychology Today*, 40-46.
- Chatham, C. H., Herd, S. A., Brant, A. M., Hazy, T. E., Miyake, A., O'Reilly, R., et al. (in press). From an Executive Network to Executive Control: A Computational Model of the n-back Task. *Journal of Cognitive Neuroscience*.
- Cloninger, C. R. (1986). A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiatric Developments*, 4(3), 167-226.
- Cloninger, C. R. (1994). Temperament and Personality. *Current Opinion in Neurobiology*, 4(2), 266-273.
- Cloninger, C. R., Adolfsson, R., & Svrakic, N. M. (1996). Mapping genes for human personality. *Nature Genetics*, 12(1), 3-4.
- Coan, J. A., & Allen, J. J. B. (2003). Frontal EEG asymmetry and the behavioral activation and inhibition systems. *Psychophysiology*, 40(1), 106-114.
- Coan, J. A., & Allen, J. J. B. (2004). Frontal EEG asymmetry as a moderator and mediator of emotion. *Biological Psychology*, 67(1-2), 7-49.
- Cohen, J. D., Perlstein, W. M., Braver, T. S., Nystrom, L. E., Noll, D. C., Jonides, J., et al. (1997). Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature*, 386(6625), 604-608.
- Cohen, M. X., Young, J., Baek, J. M., Kessler, C., & Ranganath, C. (2005). Individual

- differences in extraversion and dopamine genetics predict neural reward responses. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 25(3), 851-861.
- Cools, R. (2008). Role of dopamine in the motivational and cognitive control of behavior. *Neuroscientist*, 14(4), 381-395.
- Cools, R. (2011). Dopaminergic control of the striatum for high-level cognition. *Curr Opin Neurobiol.*
- Cools, R., & D'Esposito, M. (2011). Inverted-U-Shaped Dopamine Actions on Human Working Memory and Cognitive Control. *Biological Psychiatry*.
- Cools, R., Frank, M. J., Gibbs, S. E., Miyakawa, A., Jagust, W., & D'Esposito, M. (2009). Striatal dopamine predicts outcome-specific reversal learning and its sensitivity to dopaminergic drug administration. *Journal of Neuroscience*, 29(5), 1538-1543.
- Cools, R., Gibbs, S. E., Miyakawa, A., Jagust, W., & D'Esposito, M. (2008). Working memory capacity predicts dopamine synthesis capacity in the human striatum. *Journal of Neuroscience*, 28(5), 1208-1212.
- Cools, R., Nakamura, K., & Daw, N. D. (2011). Serotonin and dopamine: unifying affective, activational, and decision functions. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 98-113.
- Cools, R., & Robbins, T. W. (2004). Chemistry of the adaptive mind. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 362(1825), 2871-2888.
- Corr, P. J. (2004). Reinforcement sensitivity theory and personality. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 28(3), 317-332.
- Cossette, M., Levesque, M., & Parent, A. (1999). Extrastriatal dopaminergic innervation of human basal ganglia. *Neuroscience Research*, 34(1), 51-54.
- Costa, P. T., & McCrae, R. R. (1992). Four ways five factors are basic. *Personality and Individual Differences*, 13(6), 653-665.
- Cowan, N. (1999). An Embedded-Process Model of Working Memory. In A. Miyake & P. Shah (Eds.), *Models of Working Memory: Mechanisms of Active Maintenance and Executive Control* (pp. 62-101). Cambridge: Cambridge University Press.
- Cragg, S. J., Nicholson, C., Kume-Kick, J., Tao, L., & Rice, M. E. (2001). Dopamine-mediated volume transmission in midbrain is regulated by distinct extracellular geometry and uptake. *Journal of Neurophysiology*, 85(4), 1761-1771.
- Cronbach, L. J. (1957). The two disciplines of scientific psychology. *American Psychologist*, 2, 671-684.
- D'Esposito, M., Aguirre, G. K., Zarahn, E., Ballard, D., Shin, R. K., & Lease, J. (1998). Functional MRI studies of spatial and nonspatial working memory. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 7(1), 1-13.
- Dalley, J. W., & Everitt, B. J. (2009). Dopamine receptors in the learning, memory and drug reward circuitry. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 20(4), 403-410.
- Deckersbach, T., Miller, K. K., Klibanski, A., Fischman, A., Dougherty, D. D., Blais, M. A., et al. (2006). Regional cerebral brain metabolism correlates of neuroticism and extraversion. *Depression and Anxiety*, 23(3), 133-138.
- Depue, R. A. (1995). Neurobiological factors in personality and depression. *European Journal of Personality*, 9(5), 413-439.

- Depue, R. A., & Collins, P. F. (1999). Neurobiology of the structure of personality: Dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion. *Behavioral and Brain Sciences*, 22(3), 491-569.
- Depue, R. A., & Lenzenweger, M. F. (2001). A neurobehavioral dimensional model. In W. J. Livesley (Ed.), *Handbook of personality disorders: Theory, research, and treatment* (pp. 136-176). New York, NY: Guilford Press.
- Depue, R. A., & Lenzenweger, M. F. (2005). A neurobehavioral dimensional model of personality disturbance. In M. F. Lenzenweger & J. Clarkin (Eds.), *Theories of personality disorders*. (2nd. ed.). New York: Guilford Press.
- Depue, R. A., Luciana, M., Arbisi, P., Collins, P., & Leon, A. (1994). Dopamine and the Structure of Personality - Relation of Agonist-Induced Dopamine Activity to Positive Emotionality. *Journal of Personality and Social Psychology*, 67(3), 485-498.
- Depue, R. A., & Morrone-Strupinsky, J. V. (2005). A neurobehavioral model of affiliative bonding: Implications for conceptualizing a human trait of affiliation. *Behavioral Brain Sciences*, 28(3), 313-350.
- DeYoung, C. G., & Gray, J. R. (2009). Personality Neuroscience: Explaining Individual Differences in Affect, Behavior, and Cognition. In P. J. Corr & G. Matthews (Eds.), *The Cambridge Handbook of Personality Psychology*: Cambridge University Press.
- Dillon, D. G., Holmes, A. J., Jahn, A. L., Bogdan, R., Wald, L. L., & Pizzagalli, D. A. (2008). Dissociation of neural regions associated with anticipatory versus consummatory phases of incentive processing. *Psychophysiology*, 45(1), 36-49.
- Dodds, C. M., Clark, L., Dove, A., Regenthal, R., Baumann, F., Bullmore, E., et al. (2009). The dopamine D2 receptor antagonist sulpiride modulates striatal BOLD signal during the manipulation of information in working memory. *Psychopharmacology (Berl)*, 207(1), 35-45.
- Drago, F., Arezzi, A., & Virzi, A. (2000). Effects of acute or chronic administration of substituted benzamides in experimental models of depression in rats. *European Neuropsychopharmacology*, 10(6), 437-442.
- Durstewitz, D., & Seamans, J. K. (2008). The dual-state theory of prefrontal cortex dopamine function with relevance to catechol-o-methyltransferase genotypes and schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 64(9), 739-749.
- Ebert, D., Albert, R., Hammon, G., Strasser, B., May, A., & Merz, A. (1996). Eye-blink rates and depression. Is the antidepressant effect of sleep deprivation mediated by the dopamine system? *Neuropsychopharmacology*, 15(4), 332-339.
- Ebmeier, K. P., Deary, I. J., O'Carroll, R. E., Prentice, N., Moffoot, A. P. R., & Goodwin, G. M. (1994). Personality associations with the uptake of the cerebral blood flow marker Tc-exametazime estimated with single photon emission tomography. *Personality and Individual Differences*, 5, 587-595.
- Ebstein, R. P., Novick, O., Umansky, R., Priel, B., Osher, Y., Blaine, D., et al. (1996). Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nature Genetics*, 12(1), 78-80.
- Egan, M. F., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Mazzanti, C. M., Straub, R. E., et al. (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the*

- United States of America*, 98(12), 6917-6922.
- Eisenberger, N. I., Lieberman, M. D., & Satpute, A. B. (2005). Personality from a controlled processing perspective: an fMRI study of neuroticism, extraversion, and self-consciousness. *Cognitive, Affective, and Behavioral Neuroscience*, 5(2), 169-181.
- Elbert, T., & Rockstroh, B. (1993). *Psychopharmakologie. Anwendung und Wirkungsweisen von Psychopharmaka und Drogen* (2nd ed.). Göttingen: Hogrefe.
- Elliott, R., Newman, J. L., Longe, O. A., & Deakin, J. F. (2003). Differential response patterns in the striatum and orbitofrontal cortex to financial reward in humans: a parametric functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience*, 23(1), 303-307.
- Elsworth, J. D., & Roth, R. H. (2007). Dopamine: Neurotransmission, Neuromodulation and Regulation. In Squires L, A. T, Bloom F, Gage F & Spitzer N (Eds.), *New Encyclopedia of Neuroscience*. Amsterdam: Elsevier.
- Eysenck, H. J. (1992). Four ways five factors are not basic. *Personality and Individual Differences*, 13(6), 667-673.
- Farde, L., Gustavsson, J. P., & Jonsson, E. (1997). D2 dopamine receptors and personality traits. *Nature*, 385(6617), 590.
- Fischer, H., Wik, G., & Fredrikson, M. (1997). Extraversion, Neuroticism and brain function: A PET study of personality. *Personality and Individual Differences*, 23(2), 345-352.
- Frank, M. J., & Fossella, J. A. (2011). Neurogenetics and pharmacology of learning, motivation, and cognition. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 133-152.
- Fruehholz, S., Prinz, M., & Herrmann, M. (2010). Affect-related personality traits and contextual interference processing during perception of facial affect. *Neuroscience Letters*, 469(2), 260-264.
- Garris, P. A., Budygin, E. A., Phillips, P. E., Venton, B. J., Robinson, D. L., Bergstrom, B. P., et al. (2003). A role for presynaptic mechanisms in the actions of nomifensine and haloperidol. *Neuroscience*, 118(3), 819-829.
- Gerra, G., Zaimovic, A., Timpano, M., Zambelli, U., Delsignore, R., & Brambilla, F. (2000). Neuroendocrine correlates of temperamental traits in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 25(5), 479-496.
- Gibbs, S. E., & D'Esposito, M. (2005). Individual capacity differences predict working memory performance and prefrontal activity following dopamine receptor stimulation. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 5(2), 212-221.
- Giertler, C. (2003). *Die Rolle des Nucleus accumbens bei der Akquisition und Expression von instrumentellem Verhalten der Ratte*. Universität Stuttgart, Stuttgart.
- Goldman-Rakic, P. S. (1996). Regional and cellular fractionation of working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(24), 13473-13480.
- Golimbet, V. E., Alfimova, M. V., Gritsenko, I. K., & Ebstein, R. P. (2007). Relationship between dopamine system genes and extraversion and novelty seeking. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 37(6), 601-606.
- Grace, A. A. (2000). Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Research Reviews*, 31(2-3), 330-341.

- Grace, A. A., Floresco, S. B., Goto, Y., & Lodge, D. J. (2007). Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends in Neuroscience*, 30(5), 220-227.
- Gray, J. A., & McNaughton, N. (1996). The neuropsychology of anxiety: Reprise. In D. A. Hope (Ed.), *Perspectives on anxiety, panic, and fear* (Vol. 43, pp. 61-134). Lincoln, NB: University of Nebraska Press.
- Gray, J. A., & McNaughton, N. (2000). *The neuropsychology of anxiety* (2nd ed.). New York: Oxford.
- Gray, J. R., & Braver, T. S. (2002). Personality predicts working-memory-related activation in the caudal anterior cingulate cortex. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 2(1), 64-75.
- Gray, J. R., & Burgess, G. C. (2004). Personality differences in cognitive control? BAS, processing efficiency, and the prefrontal cortex. *Journal of Research in Personality*, 38(1), 35-36.
- Gray, J. R., Burgess, G. C., Schaefer, A., Yarkoni, T., Larsen, R. J., & Braver, T. S. (2005). Affective personality differences in neural processing efficiency confirmed using fMRI. *Cognitive, Affective, and Behavioral Neuroscience* 5(2), 182-190.
- Haas, B. W., Omura, K., Amin, Z., Constable, R. T., & Canli, T. (2006). Functional connectivity with the anterior cingulate is associated with extraversion during the emotional Stroop task. *Social Neuroscience*, 1(1), 16-24.
- Hansenne, M., Pinto, E., Pitchot, W., Reggers, J., Scantamburlo, G., Moor, M., et al. (2002). Further evidence on the relationship between dopamine and novelty seeking: a neuroendocrine study. *Personality and Individual Differences*, 33(6), 967-977.
- Harmon-Jones, E., & Allen, J. J. (1997). Behavioral activation sensitivity and resting frontal EEG asymmetry: covariation of putative indicators related to risk for mood disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, 106(1), 159-163.
- Harmon-Jones, E., & Allen, J. J. (1998). Anger and frontal brain activity: EEG asymmetry consistent with approach motivation despite negative affective valence. *Journal of Personality and Social Psychology*, 74(5), 1310-1316.
- Hennig, J., & Netter, P. (2005). Neurotransmitter und Persönlichkeit. In J. Hennig & P. Netter (Eds.), *Biopsychologische Grundlagen der Persönlichkeit* (pp. 191-290). Heidelberg: Spektrum-Verlag.
- Hennig, J., Toll, C., Schonlau, P., Rohrman, S., & Netter, P. (2000). Endocrine responses after d-fenfluramine and ipsapirone challenge: Further support for Cloninger's tridimensional model of personality. *Neuropsychobiology*, 41(1), 38-47.
- Hermes, M. (2007). *Personality and affect: a psychophysiological approach*. Unpublished Dissertation, University of Trier, Trier.
- Horvitz, J. (2000). Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. *Neuroscience*, 96(4), 651-656.
- Huang, M.-C., Ho, H.-O., Yeh, G.-C., Ke, W.-T., Lin, L.-C., Hsu, T.-M. B., et al. (2002). Application of HPLC method using normal phase column in a comparative pharmacokinetic study of two sulpiride tablet formulations. *Journal of Food and Drug Analysis*, 10(1), 1-6.
- Hutcherson, C. A., Goldin, P. R., Ramel, W., McRae, K., & Gross, J. J. (2008). Attention and

- emotion influence the relationship between extraversion and neural response. *Social Cognitive & Affective Neuroscience*, 3(1), 71-79.
- Ishii, R., Shinosaki, K., Ukai, S., Inouye, T., Ishihara, T., Yoshimine, T., et al. (1999). Medial prefrontal cortex generates frontal midline theta rhythm. *Neuroreport*, 10(4), 675-679.
- Johnson, D. L., Wiebe, J. S., Gold, S. M., Andreasen, N. C., Hichwa, R. D., Watkins, G. L., et al. (1999). Cerebral blood flow and personality: a positron emission tomography study. *American Journal of Psychiatry*, 156(2), 252-257.
- Jutkiewicz, E. M., & Bergman, J. (2004). Effects of dopamine D1 ligands on eye blinking in monkeys: efficacy, antagonism, and D1/D2 interactions. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 311(3), 1008-1015.
- Kandler, C., Riemann, R., Spinath, F. M., & Angleitner, A. (2010). Sources of variance in personality facets: a multiple-rater twin study of self-peer, peer-peer, and self-self (dis)agreement. *Journal of Personality*, 78(5), 1565-1594.
- Karoum, F., Chrapusta, S. J., & Egan, M. F. (1994). 3-Methoxytyramine is the major metabolite of released dopamine in the rat frontal cortex: reassessment of the effects of antipsychotics on the dynamics of dopamine release and metabolism in the frontal cortex, nucleus accumbens, and striatum by a simple two pool model. *Journal of Neurochemistry*, 63(3), 972-979.
- Karson, C. N. (1983). Spontaneous eye-blink rates and dopaminergic systems. *Brain*, 106 (Pt 3), 643-653.
- Karson, C. N. (1988). Physiology of normal and abnormal blinking. *Advances in Neurology*, 49, 25-37.
- Keightley, M. L., Seminowicz, D. A., Bagby, R. M., Costa, P. T., Fossati, P., & Mayberg, H. S. (2003). Personality influences limbic-cortical interactions during sad mood induction. *Neuroimage*, 20(4), 2031-2039.
- Kim, S. H., Hwang, J. H., Park, H. S., & Kim, S. E. (2008). Resting brain metabolic correlates of neuroticism and extraversion in young men. *Neuroreport*, 19(8), 883-886.
- Kimberg, D. Y., Aguirre, G. K., Lease, J., & D'Esposito, M. (2001). Cortical effects of bromocriptine, a D-2 dopamine receptor agonist, in human subjects, revealed by fMRI. *Human Brain Mapping*, 12(4), 246-257.
- Kimberg, D. Y., & D'Esposito, M. (2003). Cognitive effects of the dopamine receptor agonist pergolide. *Neuropsychologia*, 41(8), 1020-1027.
- Kimberg, D. Y., D'Esposito, M., & Farah, M. J. (1997). Effects of bromocriptine on human subjects depend on working memory capacity. *Neuroreport*, 8(16), 3581-3585.
- Kita, J. M., Parker, L. E., Phillips, P. E., Garriss, P. A., & Wightman, R. M. (2007). Paradoxical modulation of short-term facilitation of dopamine release by dopamine autoreceptors. *Journal of Neurochemistry*, 102(4), 1115-1124.
- Kluger, A. N., Siegfried, Z., & Ebstein, R. P. (2002). A meta-analysis of the association between DRD4 polymorphism and novelty seeking. *Molecular Psychiatry*, 7(7), 712-717.
- Knutson, B., Adams, C. M., Fong, G. W., & Hommer, D. (2001). Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *Journal of Neuroscience*, 21(16), RC159.

- Koch, M. (2006). Neuropharmakologie. In H. Förstl, M. Hautzinger & G. Roth (Eds.), *Neurobiologie psychischer Störungen* (pp. 178-219). Berlin: Springer.
- Köhler, S., Wacker, J., Odorfer, T., Reif, A., Fallgatter, A. J., & Herrmann, M. J. (under review). Resting posterior vs. frontal EEG slow wave activity is associated with extraversion and DRD2 genotype.
- Korb, A. S., Hunter, A. M., Cook, I. A., & Leuchter, A. F. (2009). Rostral anterior cingulate cortex theta current density and response to antidepressants and placebo in major depression. *Clinical Neurophysiology*, 120(7), 1313-1319.
- Krugel, L. K., Biele, G., Mohr, P. N., Li, S. C., & Heekeren, H. R. (2009). Genetic variation in dopaminergic neuromodulation influences the ability to rapidly and flexibly adapt decisions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(42), 17951-17956.
- Kumari, V., ffytche, D. H., Williams, S. C., & Gray, J. A. (2004). Personality predicts brain responses to cognitive demands. *Journal of Neuroscience*, 24(47), 10636-10641.
- Laakso, A., Vilkmann, H., Kajander, J., Bergman, J., Paranta, M., Solin, O., et al. (2000). Prediction of detached personality in healthy subjects by low dopamine transporter binding. *American Journal of Psychiatry*, 157(2), 290-292.
- Lachman, H. M., Papolos, D. F., Saito, T., Yu, Y. M., Szumlanski, C. L., & Weinshilboum, R. M. (1996). Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*, 6(3), 243-250.
- LeDoux, M. S., Lorden, J. F., Smith, J. M., & Mays, L. E. (1998). Serotonergic modulation of eye blinks in cat and monkey. *Neuroscience Letters*, 253(1), 61-64.
- Leplow, B. (2007). *Parkinson*. Göttingen: Hogrefe.
- Leszek, R. T., & Podgorski, J. K. (2002). A trial of analysis of therapeutic effect of sulpiride on individual symptoms of the so called major depression. *Journal of Neurological Sciences (Turkish)*, 19(2).
- Lieberman, M. D. (2000). Introversion and working memory: Central executive differences. *Personality and Individual Differences*, 28(3), 479-486.
- Lieberman, M. D., & Rosenthal, R. (2001). Why introverts can't always tell who likes them: multitasking and nonverbal decoding. *Journal of Personality and Social Psychology*, 80(2), 294-310.
- Lorenzen, S., & Wilhelm, M. (2010). *Der frontale vs. parietale Theta-Index im Kontext des Imaginierens positiver und negativer Situationen*. Unpublished Semesterarbeit, Philipps-Universität, Marburg.
- Luciana, M., & Collins, P. F. (1997). Dopaminergic modulation of working memory for spatial but not object cues in normal humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(3), 330-347.
- Luciana, M., Collins, P. F., & Depue, R. A. (1998). Opposing roles for dopamine and serotonin in the modulation of human spatial working memory functions. *Cerebral Cortex*, 8(3), 218-226.
- Luciana, M., Depue, R. A., Arbisi, P., & Leon, A. (1992). Facilitation of working memory in humans by a D-sub-2 dopamine receptor agonist. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4(1), 58-68.

- Luu, P., & Pederson, S. M. (2004). The Anterior Cingulate Cortex: Regulating Actions in Context. In M. I. Posner (Ed.), *Cognitive neuroscience of attention*. (pp. 232-242). New York, NY: Guilford Press.
- Malhotra, A. K., Kestler, L. J., Mazzanti, C., Bates, J. A., Goldberg, T., & Goldman, D. (2002). A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *American Journal of Psychiatry*, 159(4), 652-654.
- Mannisto, P. T., & Kaakkola, S. (1999). Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacological Reviews*, 51(4), 593-628.
- Marsden, C. A. (2006). Dopamine: the rewarding years. *British Journal of Pharmacology*, 147, S136-S144.
- Mattay, V. S., Callicott, J. H., Bertolino, A., Heaton, I., Frank, J. A., Coppola, R., et al. (2000). Effects of dextroamphetamine on cognitive performance and cortical activation. *Neuroimage*, 12(3), 268-275.
- Mattay, V. S., Tessitore, A., Callicott, J. H., Bertolino, A., Goldberg, T. E., Chase, T. N., et al. (2002). Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 51(2), 156-164.
- Mauri, M. C., Bravin, S., Bitetto, A., Rudelli, R., & Invernizzi, G. (1996). A risk-benefit assessment of sulpiride in the treatment of schizophrenia. *Drug Safety*, 14(5), 288-298.
- McAdams, D. P., & Pals, J. L. (2006). A new big five - Fundamental principles for an integrative science of personality. *American Psychologist*, 61(3), 204-217.
- McNaughton, N., & Corr, P. J. (2004). A two-dimensional neuropsychology of defense: Fear/anxiety and defensive distance. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28(3), 285-305.
- Mehta, M. A., Manes, F. F., Magnolfi, G., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2004). Impaired set-shifting and dissociable effects on tests of spatial working memory following the dopamine D2 receptor antagonist sulpiride in human volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, 176(3-4), 331-342.
- Mehta, M. A., Montgomery, A. J., Kitamura, Y., & Grasby, P. M. (2007). Dopamine D2 receptor occupancy levels of acute sulpiride challenges that produce working memory and learning impairments in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*.
- Mehta, M. A., Owen, A. M., Sahakian, B. J., Mavaddat, N., Pickard, J. D., & Robbins, T. W. (2000). Methylphenidate enhances working memory by modulating discrete frontal and parietal lobe regions in the human brain. *Journal of Neuroscience*, 20(6), RC65.
- Mehta, M. A., Sahakian, B. J., McKenna, P. J., & Robbins, T. W. (1999). Systemic sulpiride in young adult volunteers simulates the profile of cognitive deficits in Parkinson's disease. *Psychopharmacology*, 146(2), 162-174.
- Mehta, M. A., Swinson, R., Ogilvie, A. D., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2001). Improved short-term spatial memory but impaired reversal learning following the dopamine D2 agonist bromocriptine in human volunteers. *Psychopharmacology*, 159(1), 10-20.
- Meyer-Lindenberg, A., Rammsayer, T., Ulferts, J., & Gallhofer, B. (1997). The effects of sulpiride on psychomotor performance and subjective tolerance. *European*

- Neuropsychopharmacology*, 7(3), 219-223.
- Mier, D., Kirsch, P., & Meyer-Lindenberg, A. (2010). Neural substrates of pleiotropic action of genetic variation in COMT: a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 15(9), 918-927.
- Missale, C., Nash, S. R., Robinson, S. W., Jaber, M., & Caron, M. G. (1998). Dopamine receptors: from structure to function. *Physiological Reviews*, 78(1), 189-225.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100.
- Miyake, A., & Shah, P. (1999). Toward Unified Theorie of Working Memory: Emerging general Consensus, Unresolved Theoretical Issues, and Future Research Directions. In A. Miyake & P. Shah (Eds.), *Models of Working Memory: Mechanisms of Active Maintenance and Executive Control* (pp. 442-481). Cambridge: Cambridge University Press.
- Mobbs, D., Hagan, C. C., Azim, E., Menon, V., & Reiss, A. L. (2005). Personality predicts activity in reward and emotional regions associated with humor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(45), 16502-16506.
- Morrone, J. V., Depue, R. A., Scherer, A. J., & White, T. L. (2000). Film-induced incentive motivation and positive activation in relation to agentic and affiliative components of extraversion. *Personality and Individual Differences*, 29(2), 199-216.
- Morrone Strupinsky, J. V., & Lane, R. D. (2007). Parsing positive emotion in relation to agentic and affiliative components of extraversion. *Personality and Individual Differences*, 42(7), 1267-1278.
- Morrone-Strupinsky, J. V., & Depue, R. A. (2004). Differential relation of two distinct, film-induced positive emotional states to affiliative and agentic extraversion. *Personality and Individual Differences*, 36(5), 1109-1126.
- Munafo, M. R., Yalcin, B., Willis-Owen, S. A., & Flint, J. (2008). Association of the dopamine D4 receptor (DRD4) gene and approach-related personality traits: Meta-analysis and new data. *Biological Psychiatry*, 63(2), 197-206.
- Nagano-Saito, A., Arahata, Y., Abe, Y., Washimi, Y., Yamada, T., Nakamura, A., et al. (2002). Mesolimbic dopaminergic system may play important roles in Parkinson's disease. *Journal of Nuclear Medicine*, 43(5), 244P-244P.
- Nagano-Saito, A., Liu, J., Doyon, J., & Dagher, A. (2009). Dopamine modulates default mode network deactivation in elderly individuals during the Tower of London task. *Neuroscience Letters*, 458(1), 1-5.
- Netter, P. (2006). Dopamine challenge tests as an indicator of psychological traits. *Human Psychopharmacology*, 21(2), 91-99.
- Nieoullon, A. (2002). Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Progress in Neurobiology*, 67(1), 53-83.
- O'Doherty, J., Kringelbach, M. L., Rolls, E. T., Hornak, J., & Andrews, C. (2001). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 4(1), 95-102.
- O'Gorman, R. L., Kumari, V., Williams, S. C., Zelaya, F. O., Connor, S. E., Alsop, D. C., et al.

- (2006). Personality factors correlate with regional cerebral perfusion. *Neuroimage*, 31(2), 489-495.
- Ortet, G., Ibanez, M. I., Llerena, A., & Torrubia, R. (2002). The underlying traits of the Karolinska Scales of Personality (KSP). *European Journal of Psychological Assessment*, 18(2), 139-148.
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, 25(1), 46-59.
- Persson, M. L., Wasserman, D., Geijer, T., Frisch, A., Rockah, R., Michaelovsky, E., et al. (2000). Dopamine D4 receptor gene polymorphism and personality traits in healthy volunteers. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 250(4), 203-206.
- Pervin, L. A., & Cervone, D. (2010). *Personality - Theory and Research* (11th ed.). Hoboken, NJ: Wiley & Sons.
- Petrides, M. (2000). The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. *Experimental Brain Research*, 133(1), 44-54.
- Petrides, M., Alivisatos, B., Evans, A. C., & Meyer, E. (1993). Dissociation of human mid-dorsolateral from posterior dorsolateral frontal cortex in memory processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(3), 873-877.
- Petrides, M., Alivisatos, B., Meyer, E., & Evans, A. C. (1993). Functional activation of the human frontal cortex during the performance of verbal working memory tasks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(3), 878-882.
- Pickering, A. D., & Corr, P. J. (2008). The neuroscience of personality. In G. Boyle, G. Matthews & D. H. Saklofske (Eds.), *Handbook of Personality Testing and Theory* (pp. 239-256). London: Sage.
- Pickering, A. D., & Gray, J. A. (1999). The neuroscience of personality. In L. A. Pervin & O. P. John (Eds.), *Handbook of personality: Theory and research* (2nd ed., pp. 277-299). New York: Guilford.
- Pickering, A. D., & Gray, J. A. (2001). Dopamine, appetitive reinforcement, and the neuropsychology of human learning: An individual differences approach. In A. Elias & A. Angleitner (Eds.), *Advances in research on temperament* (pp. 113-149). Lengerich: Pabst.
- Pizzagalli, D. A. (2007). Electroencephalography and high-density electrophysiological source localization. In J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary & G. G. Berntson (Eds.), *Handbook of psychophysiology* (pp. 56-84). NY: Cambridge University Press.
- Pizzagalli, D. A. (2011). Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 183-206.
- Pizzagalli, D. A., Oakes, T. R., & Davidson, R. J. (2003). Coupling of theta activity and glucose metabolism in the human rostral anterior cingulate cortex: an EEG/PET study of normal and depressed subjects. *Psychophysiology*, 40(6), 939-949.
- Postle, B. R., Stern, C. E., Rosen, B. R., & Corkin, S. (2000). An fMRI investigation of cortical contributions to spatial and nonspatial visual working memory. *Neuroimage*, 11(5 Pt

- 1), 409-423.
- Rammsayer, T. H. (2000). Dopaminerge Mechanismen und Extraversion *Zeitschrift fuer Differentielle und Diagnostische Psychologie*, 21(3), 218-225.
- Rammsayer, T. H. (2004). Extraversion and the dopamine hypothesis. In R. M. Stelmack (Ed.), *On the psychobiology of personality: Essays in honor of Marvin Zuckerman* (pp. 409-427). Amsterdam: Elsevier.
- Rapp, A. M., Wild, B., Erb, M., Rodden, F. A., Ruch, W., & Grodd, W. (2008). Trait cheerfulness modulates BOLD response in lateral cortical but not limbic brain areas - a pilot fMRI study. *Neuroscience Letters*, 445(3), 242-245.
- Reuter, M., & Hennig, J. (2005). Association of the functional catechol-O-methyltransferase VAL158MET polymorphism with the personality trait of extraversion. *Neuroreport*, 16(10), 1135-1138.
- Reuter, M., Stark, R., Hennig, J., Walter, B., Kirsch, P., Schienle, A., et al. (2004). Personality and emotion: Test of Gray's personality theory by means of an fMRI study. *Behavioral Neuroscience*, 118(3), 462-469.
- Riemann, R., & Spinath, F. M. (2005). Genetik der Persönlichkeit. In J. Hennig & P. Netter (Eds.), *Biopsychologische Grundlagen der Persönlichkeit* (pp. 539-628). Heidelberg: Spektrum-Verlag.
- Rüther, E., Degner, D., Munzel, U., Brunner, E., Lenhard, G., Biehl, J., et al. (1999). Antidepressant action of sulpiride. Results of a placebo-controlled double-blind trial. *Pharmacopsychiatry*, 32(4), 127-135.
- Sawaguchi, T., & Goldman-Rakic, P. S. (1991). D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science*, 251(4996), 947-950.
- Schacter, D. L. (1977). Eeg Theta Waves and Psychological Phenomena - Review and Analysis. *Biological Psychology*, 5(1), 47-82.
- Schinka, J. A., Letsch, E. A., & Crawford, F. C. (2002). DRD4 and novelty seeking: results of meta-analyses. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 114(6), 643-648.
- Schmitz, Y., Benoit-Marand, M., Gonon, F., & Sulzer, D. (2003). Presynaptic regulation of dopaminergic neurotransmission. *Journal of Neurochemistry*, 87(2), 273-289.
- Schultz, W. (1998). Predictive reward signals of dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, 80, 1-27.
- Schwartz, R. K. W. (1997). Zur Neurochemie des Verhaltens: Dopamin und Motivation. *Psychologische Rundschau*, 48, 211-223.
- Seamans, J. K., & Yang, C. R. (2004). The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Progress in Neurobiology*, 74(1), 1-58.
- Sesack, S. R., Hawrylak, V. A., Matus, C., Guido, M. A., & Levey, A. I. (1998). Dopamine axon varicosities in the prelimbic division of the rat prefrontal cortex exhibit sparse immunoreactivity for the dopamine transporter. *Journal of Neuroscience*, 18(7), 2697-2708.
- Sharot, T., Riccardi, A. M., Raio, C. M., & Phelps, E. A. (2007). Neural mechanisms mediating optimism bias. *Nature*, 450(7166), 102-105.
- Smillie, L. D. (2008). What is reinforcement sensitivity? Neuroscience paradigms for approach-avoidance process theories of personality. *European Journal of*

Personality, Vol.22(5), pp.

- Smillie, L. D., Cooper, A. J., Proitsi, P., Powell, J. F., & Pickering, A. D. (2009). Variation in DRD2 dopamine gene predicts Extraverted personality. *Neuroscience Letters*, 468(3), 234-237.
- Smillie, L. D., Pickering, A. D., & Jackson, C. J. (2006). The new Reinforcement Sensitivity Theory: Implications for personality measurement. *Personality and Social Psychology Review*, 10(4), 320-335.
- Smith, E. E., & Jonides, J. (1995). Working memory in humans: Neuropsychological evidence. In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The cognitive neurosciences* (pp. 1009-1020). Cambridge, MA: MIT Press.
- Smith, E. E., & Jonides, J. (1997). Working memory: a view from neuroimaging. *Cognitive Psychology*, 33(1), 5-42.
- Smith, E. E., & Jonides, J. (1998). Neuroimaging analyses of human working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(20), 12061-12068.
- Smith, E. E., Jonides, J., Marshuetz, C., & Koepp, R. A. (1998). Components of verbal working memory: evidence from neuroimaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(3), 876-882.
- Standish-Barry, H. M., Bouras, N., Bridges, P. K., & Watson, J. P. (1983). A randomized double blind group comparative study of sulpiride and amitriptyline in affective disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, 81(3), 258-260.
- Stenberg, G. (1990). Regional patterns of cortical blood flow distinguish extraverts from introverts. *Personality and Individual Differences*, 11(7), 663-673.
- Stenberg, G., Wendt, P. E., & Risberg, J. (1993). Regional cerebral blood flow and extraversion. *Personality and individual Differences*, 15(5), 547-554.
- Strobel, A. (2005). *Molekulargenetische Aspekte dopaminerges Modulation der Responsivität gegenüber Neuheit*. Technische Universität Dresden, Dresden.
- Strobel, A., Brocke, B., & Ebstein, R. P. (2000). Interaction effects of monoamine-relevant genetic polymorphisms with traits of the TPQ / Interaktionseffekte monoamin-relevanter genetischer Polymorphismen mit Traits des TPQ. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, 21(3), 191-199.
- Strobel, A., Spinath, F. M., Angleitner, A., Riemann, R., & Lesch, K. P. (2003). Lack of association between polymorphisms of the dopamine D4 receptor gene and personality. *Neuropsychobiology*, 47(1), 52-56.
- Suslow, T., Kugel, H., Reber, H., Bauer, J., Dannlowski, U., Kersting, A., et al. (2010). Automatic brain response to facial emotion as a function of implicitly and explicitly measured extraversion. *Neuroscience*, 167(1), 111-123.
- Sutton, S. K., & Davidson, R. J. (1997). Prefrontal brain asymmetry: A biological substrate of the behavioral approach and inhibition systems. *Psychological Science*, 8(3), 204-210.
- Tan, H. Y., Chen, Q., Goldberg, T. E., Mattay, V. S., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., et al. (2007). Catechol-O-methyltransferase Val158Met modulation of prefrontal-parietal-striatal brain systems during arithmetic and temporal transformations in working memory. *Journal of Neuroscience*, 27(49), 13393-13401.

- Tellegen, A., & Waller, N. G. (2008). Exploring personality through test construction: Development of the Multidimensional Personality Questionnaire. In G. J. Boyle, G. Matthews & D. H. Saklofske (Eds.), *The Sage Handbook of Personality and Assessment* (Vol. 2, pp. 161-292). London: Sage.
- Tomer, R., Goldstein, R. Z., Wang, G. J., Wong, C., & Volkow, N. D. (2008). Incentive motivation is associated with striatal dopamine asymmetry. *Biological Psychology*, 77, 98-101.
- Tsai, S. J., Yu, Y. W., Chen, T. J., Chen, J. Y., Liou, Y. J., Chen, M. C., et al. (2003). Association study of a functional catechol-O-methyltransferase-gene polymorphism and cognitive function in healthy females. *Neurosci Lett*, 338(2), 123-126.
- Vaidya, J. G., Paradiso, S., Andreasen, N. C., Johnson, D. L., Boles Ponto, L. L., & Hichwa, R. D. (2007). Correlation between extraversion and regional cerebral blood flow in response to olfactory stimuli. *American Journal of Psychiatry*, 164(2), 339-341.
- van der Post, J., de Waal, P. P., de Kam, M. L., Cohen, A. F., & van Gerven, J. M. (2004). No evidence of the usefulness of eye blinking as a marker for central dopaminergic activity. *Journal Psychopharmacology*, 18(1), 109-114.
- Verbeeck, W., Berk, M., Paiker, J., & Jersky, B. (2001). The prolactin response to sulpiride in major depression: the role of the D2 receptor in depression. *European Neuropsychopharmacology*, 11(3), 215-220.
- Vergoni, A. V., Forgione, A., & Bertolini, A. (1995). Chronic administration of l-sulpiride at non-neuroleptic doses reduces the duration of immobility in experimental models of "depression-like" behavior. *Psychopharmacology (Berl)*, 121(2), 279-281.
- Vijayraghavan, S., Wang, M., Birnbaum, S. G., Williams, G. V., & Arnsten, A. F. (2007). Inverted-U dopamine D1 receptor actions on prefrontal neurons engaged in working memory. *Nature Neuroscience*, 10(3), 376-384.
- Volkow, N. D., Tomasi, D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Telang, F., Goldstein, R. Z., et al. (2011). Positive emotionality is associated with baseline metabolism in orbitofrontal cortex and in regions of the default network. *Molecular Psychiatry*.
- Vollm, B. A., de Araujo, I. E., Cowen, P. J., Rolls, E. T., Kringelbach, M. L., Smith, K. A., et al. (2004). Methamphetamine activates reward circuitry in drug naive human subjects. *Neuropsychopharmacology*, 29(9), 1715-1722.
- Wacker, J., Chavanon, M.-L., & Stemmler, G. (2006). Investigating the dopaminergic basis of extraversion in humans: A multilevel approach. *Journal of Personality and Social Psychology*, 91(1), 171-187.
- Wacker, J., Chavanon, M. L., & Stemmler, G. (2010). Resting EEG signatures of agentic extraversion: New results and meta-analytic integration. *Journal of Research in Personality*, 44, 167-179.
- Wacker, J., & Gatt, J. M. (2010). Resting posterior versus frontal delta/theta EEG activity is associated with extraversion and the COMT VAL(158)MET polymorphism. *Neuroscience Letters*, 478(2), 88-92.
- Wacker, J., Heldmann, M., & Stemmler, G. (2003). Separating emotion and motivational direction in fear and anger: effects on frontal asymmetry. *Emotion*, 3(2), 167-193.
- Wacker, J., Reuter, M., Hennig, J., & Stemmler, G. (2005). Sexually dimorphic link between dopamine D2 receptor gene and neuroticism-anxiety. *Neuroreport*, 16(6), 611-614.

- Wacker, J., & Stemmler, G. (2006). Agentic extraversion modulates the cardiovascular effects of the dopamine D2 agonist bromocriptine. *Psychophysiology*, 43(4), 372-381.
- Wager, T. D., & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cognitive, Affective, and Behavioral Neuroscience*, 3(4), 255-274.
- Wagstaff, A. J., Fitton, A., & Benfield, P. (1994). Sulpiride. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in schizophrenia. *CNS Drugs*, 2(4), 313-333.
- Wahlstrom, D., Collins, P., White, T., & Luciana, M. (2010). Developmental changes in dopamine neurotransmission in adolescence: behavioral implications and issues in assessment. *Brain & Cognition*, 72(1), 146-159.
- Wahlstrom, D., White, T., Hooper, C. J., Vrshek-Schallhorn, S., Oetting, W. S., Brott, M. J., et al. (2007). Variations in the catechol O-methyltransferase polymorphism and prefrontally guided behaviors in adolescents. *Biological Psychiatry*, 61(5), 626-632.
- Wallace, D. L., Vytlačil, J. J., Nomura, E. M., Gibbs, S. E., & D'Esposito, M. (2011). The dopamine agonist bromocriptine differentially affects fronto-striatal functional connectivity during working memory. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5, 32.
- Wiesbeck, G. A., Davids, E., Wodarz, N., Thome, J., Weijers, G., Jakob, F., et al. (1996). Alcohol withdrawal and dopamine receptor sensitivity after prolonged abstinence. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 20(7), 1171-1180.
- Wiesbeck, G. A., Maurer, C., Thome, J., Jakob, F., & Boening, J. (1995). Neuroendocrine support for a relationship between "novelty seeking" and dopaminergic function in alcohol-dependent men. *Psychoneuroendocrinology*, 20(7), 755-761.
- Yacubian, J., Glascher, J., Schroeder, K., Sommer, T., Braus, D. F., & Buchel, C. (2006). Dissociable systems for gain- and loss-related value predictions and errors of prediction in the human brain. *Journal of Neuroscience*, 26(37), 9530-9537.
- Yacubian, J., Sommer, T., Schroeder, K., Glascher, J., Braus, D. F., & Buchel, C. (2007). Subregions of the ventral striatum show preferential coding of reward magnitude and probability. *Neuroimage*, 38(3), 557-563.
- Yucel, M., Harrison, B. J., Wood, S. J., Fornito, A., Clarke, K., Wellard, R. M., et al. (2007). State, trait and biochemical influences on human anterior cingulate function. *Neuroimage*, 34(4), 1766-1773.
- Zahrt, J., Taylor, J. R., Mathew, R. G., & Arnsten, A. F. (1997). Supranormal stimulation of D1 dopamine receptors in the rodent prefrontal cortex impairs spatial working memory performance. *Journal of Neuroscience*, 17(21), 8528-8535.
- Zink, C. F., Pagnoni, G., Martin-Skurski, M. E., Chappel, J. C., & Berns, G. S. (2004). Human striatal responses to monetary reward depend on saliency. *Neuron*, 42(3), 509-517.
- Zoli, M., Jansson, A., Sykova, E., Agnati, L. F., & Fuxe, K. (1999). Volume transmission in the CNS and its relevance for neuropsychopharmacology. *Trends in Pharmacological Science*, 20(4), 142-150.
- Zuckerman, M. (1992). What is a basic factor and which factors are basic? Turtles all the way down. *Personality and Individual Differences*, 13(6), 675-681.

8 ANHANG

Anhang A: Neuroanatomie von BAS, BIS und BFS

Anhang B: Lebenslauf

Anhang C: Publikationsliste

ANHANG A

Neuroanatomie des BAS

Als neurobiologische Basis des BAS wird ein cortico-subcortico-thalamisches Netzwerk angesehen, das auch das mesocorticolimbische und Teile des nigrostriatalen dopaminergen Systems einschließt (J. A. Gray & McNaughton, 1996, 2000). Zielerkennung und Handlungsevaluation wird hierbei innerhalb von limbischen Strukturen verarbeitet (J. A. Gray & McNaughton, 1996), während motorische Komponenten (z.B. Ausführung von zielgerichteten Handlungen) mit den Basalganglien verknüpft werden. Die Koordination dieser Prozesse im realen Zeitverlauf wird vom Frontalcortex übernommen. Letzteres kann zusammen mit der Aktualisierung und Aufrechterhaltung des Annäherungsziels (bzw. der generierten Subziele) im Frontalcortex als Arbeitgedächtniskomponente bei BAS-Prozessen verstanden werden (Smillie, 2008). Die Amygdala ist hierbei zentral für das Lernen von Reiz-Verstärker-Assoziationen und erhält über den ventralen corticalen Pfad die notwendigen sensorische Informationen (perirhinaler und entorhinaler Cortex). Diese Informationen aus der Amygdala werden an das ventrale Striatum und den Nucleus accumbens weitergeleitet, wobei der Nucleus accumbens als eine Relaisstation zwischen limbischen Strukturen und Basalganglien angesehen wird. Das MDS übernimmt in diesem Kreislauf folgende Funktion: Ein Stimulus, der zusammen mit einem unkonditionierten Verstärker auftritt, kann das Potenzial erwerben die Inhibition von SN und VTA zu reduzieren, was über die Aktivierung des Nucleus accumbens durch den konditionierten Reiz vermittelt wird. Die Reduktion der sonst vorliegenden Inhibition der mesocorticolimbischen Kerngebiete durch das ventrale Pallidum führen zu einem Verstärken dopaminergen Versorgung von Striatum und präfrontalem Cortex (PFC; vgl. auch Projektionswege der DA-Systeme in Abbildung 1.2). Zwei weitere Schaltkreise sind an sensumotorischen Verhaltenskomponenten beteiligt. Der erste Schaltkreis umfasst Nucleus Caudatus, Putamen, die sensorischen und motorischen Cortices, die Nuclei ventralis anterior und ventralis lateralis thalami sowie den dorsalen Globus Pallidum. Der zweite Schaltkreis läuft ausgehend vom Nucleus accumbens über das ventrale Pallidum zum dorsomedialen Nucleus des Thalamus und zum PFC inklusive des cingulären Cortex (Gray, 1995; Gray &

McNaughton, 1996). Das Durchlaufen des Systems wird in Abbildung 0-1 schematisch dargestellt.

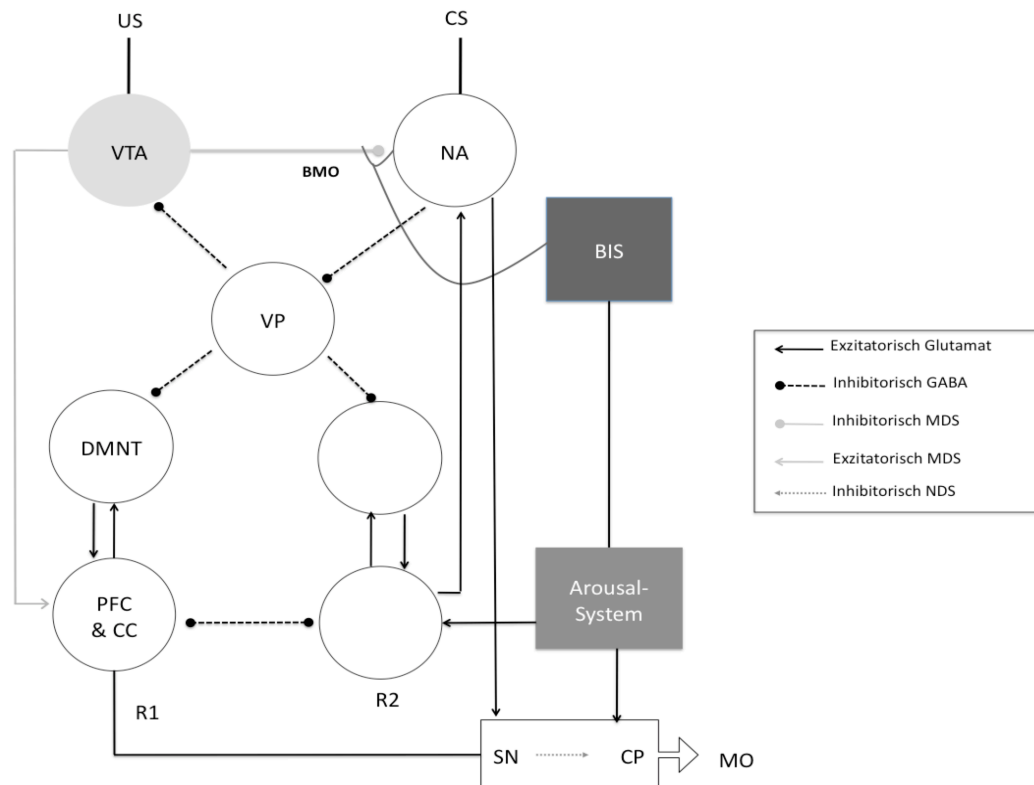


Abbildung 0-1: Schematische Darstellung der neuronalen Architektur des BAS and seiner Interaktionen mit dem BIS (modifiziert nach Pickering & Gray, 1999, p. 292 sowie Gray & McNaughton, 1996, p. 66). Zentrale neurale Loci sind: die aufsteigenden dopaminergen Projektionen des ventralen tegmentalen Areals (VTA) zum Nucleus accumbens (NA), das ventrale Pallidum (VP), der dorsomediale Nucleus thalamicus (DMNT) sowie das präfrontale Reaktionskontrollsystem (PFC inklusive cingulärem Cortex, CC), welches zwischen verfügbaren Reaktionen auswählt (im Beispiel wird R1 ausgewählt) und an Substantia nigra (SN) und dorsales Striatum (CP = Caudate-Putamen) weiterleitet und schließlich in den Motorischen Output (MO) mündet (limbo-cortico-striato-pallido-thalamischer Schaltkreis: NA-VP-DMNT-PFC). Weitere BAS-Aktivierungs-Szenarien umfassen die folgenden Wege: a) NA-VP-VTA-PFC b) NA-SN-CP. Der modulatorische Einfluss des BIS (BMO = BIS Modulation) wird als Synapse dargestellt, die sich auf den MDS-Pfad zwischen VTA und NA auswirkt. Exemplarisch sei der limbo-cortico-striato-pallido-thalamischer Schaltkreis näher beschrieben. Ausgelöst durch einen konditionierten Stimulus inhibiert der NA über GABA-vermittelte Projektionen das VP. Dies führt zu einer Reduktion aller inhibitorischen Einflüsse des VP auf die VTA und den DMNT. Dies erzeugt zum einen im VTA eine erhöhte Feuerungsrate der dopaminergen Neurone, die ihrerseits eine gesteigerte Hemmung des NA zur Folge hat, so dass die NA-Feuerungsrate reduziert wird. Zum anderen bewirkt die Reduktion des VP inhibitorischen Einflüsse einen gesteigerten Feedback-Zyklus zwischen DMNT und PFC.

Neuroanatomie des BIS

Die Prozesse des BIS sind als Kontroll- und Vergleichsprozesse konzeptualisiert. Hierbei stehen die Ziele und Subziele aus den verhaltensaktivierenden Systemen auf dem Prüfstand: Informationen über die gegenwärtige Umwelt und aktuelle Handlungspläne werden sensorisch analysiert und gelangen (über Zwischenstationen) zur Hippocampalen Formation (Hippocampus, Gyrus dendatus, enthorinaler Cortex, Subiculum). Dort nimmt der Papez-Kreis, der für die Prädiktion zuständig ist und für sich betrachtet einen geschlossenen Informationskreislauf darstellt (Subiculum - Mamillarkörper - anterioventraler Thalamus - Gyrus Cingulum - Subiculum), seinen Ursprung. Das Subiculum leistet hier einen Vergleich zwischen "realem Zustand" und "vorhergesagtem Zustand". Hierzu ist anzumerken, dass rund alle 150 ms ein solcher Vergleich vorgenommen wird, wobei die Taktung durch den im Septum generierten Theta-Rhythmus vorgegeben wird und als Inputs sowohl der letzte Zustand, sowie Regelmäßigkeiten und der nächste geplante Handlungsschritt im Motorprogramm genutzt werden (Gray & McNaughton, 2000). Das Subiculum übernimmt also die Comparator-Funktion und solange eine Übereinstimmung zwischen Realität und Vorhersage des Zustands der Welt eintritt, werden keine weiteren Schaltkreise aktiviert. Wird eine Abweichung detektiert (z.B. konfligierende Vorhersagen, Subziel ist negativ verstärkt), so wird das aktuelle Verhalten unterbrochen und es erfolgt eine Erhöhung des Arousal und der Aufmerksamkeit, um die Handlungsoptionen neu einzuschätzen, wobei eine Erhöhung der Salienz negativer Reizassoziationen dazu führt, dass die weniger negative oder gefährliche Verhaltensoption bevorzugt wird ("safety bias"). Wie in McNaughton und Corr (2008) oder Gray und McNaughton (2000) ausführlich dargelegt, bilden FFFS und BIS zusammen ein serotonerg beeinflusstes, zweidimensionales defensives System, dass hierarchisch -parallel angeordnet ist und dementsprechend auch Überschneidungen aufweist.

Interaktion BIS -BAS

Wie in Abbildung 0-1 bereits angedeutet, existiert eine nicht zu vernachlässigende Modulation der BAS-Schaltkreise durch das BIS (Pickering & Gray, 1999). So empfängt der Nucleus accumbens Projektionen aus Subiculum, entorhinalen Cortex und der Amygdala, welche wahrscheinlich den

inhibitorischen MDS-Einfluss des VTA auf den BAS-Output des Nucleus accumbens vergrößern, wenn das Subiculum einen Zielkonflikt entdeckt (Resultat ist eine verhaltensunterbrechende Modulation des BIS auf das BAS; Stopp-Komponente). Die Aufmerksamkeit- und Arousalsteigerung, die eine BIS-Aktivierung begleiten, werden allem Anschein nach über einen Schaltkreis realisiert bei dem das Subiculum direkt oder indirekt über den entorhinalen Cortex den Nucleus accumbens anspricht, der seinerseits über das ventrale Pallidum mit dem Nucleus reticularis thalamico verbunden ist. Der Nucleus reticularis thalamico beeinflusst wiederum die thalamocorticalen sensorischen Relaiskerne und die neocorticale sensorische Verarbeitung.

Neuroanatomie des BFS

Projektionen des MDS in die caudomediale Shell-Region des Ncl. accumbens spielen eine wesentliche, modulatorische Rolle bei der Bahnung von Anreizmotivation, der Aufrechterhaltung eines anreizmotivierten Zustandes sowie der Bahnung zielgerichteter Verhaltensweisen. VTA-Neurone reagieren hierbei auf Reize, die Belohnung vorhersagen und bahnen früh Verhaltensweisen, die zu einer Annäherung an eine Belohnung führen (cf. Depue & Lenzenweger, 2001).

Die Shell-Region des Ncl. accumbens dient in diesem Zusammenhang als Konvergenzzone (Abbildung 0-2) und generiert eine Repräsentation des salienten Anreizkontexts. Hierzu werden in den Ncl. accumbens alle motivationalen Informationen eingespeist : [1] Assoziationen von diskreten Reizen mit Verstärkung (klassisches Stimulus-Verstärkungs-Konditionieren) aus der basolateralen Amygdala, [2] Integrierte Informationen über Verstärkung, Stimulus-VerstärkerAssoziationen und Motivation aus der erweiterten Amygdala¹, [3] räumliche und kontextuelle Informationen über die Beziehung von Umweltreizen mit Verstärkung aus dem Hippocampus und schließlich [4] appetitive und aversive Verhaltenskontingenzen der Umwelt aus dem medialen orbitofrontalen Cortex (MOC; BA 13; cf. Depue & Collins, 1999). Der MOC dient in diesem Netzwerk als Kontrollinstanz der

¹ Die erweiterte Amygdala zieht von den medialen und zentralen Kernen der Amygdala über das subventricular Areal zum Bed nucleus der Stria terminalis und mündet in die Shell-Region des Nucleus accumbens.

die Stärke der Aktivierung innerhalb des Netzwerkes und somit auch die Intensität der Anreizmotivation reguliert. Insgesamt ähneln die Funktionen des MOC denen des zentral exekutiven Arbeitsgedächtnisses, das Informationen und Prozesse in seinen Komponenten steuert und überwacht (Depue & Lenzenweger, 2001).

Neben der Beteiligung des MOC an diesem Motivations-Netzwerk, ist er auch Ursprungs- und Zielstruktur eines parallel geschalteten, motorischen Netzwerkes, an dem das ventromediale Pallidum (Funktion: Initiierung von appetitiver motorischer Aktivität), die Kernregion des Nucleus accumbens (Funktion: Interface zwischen Motivation und motorischer Aktivität) sowie die medialen und zentralen Kerne der Amygdala (Funktion: Bahnung des emotionalen Ausdrucks, autonome und hormonale Emotionskomponenten) beteiligt sind (Depue & Collins, 1999).

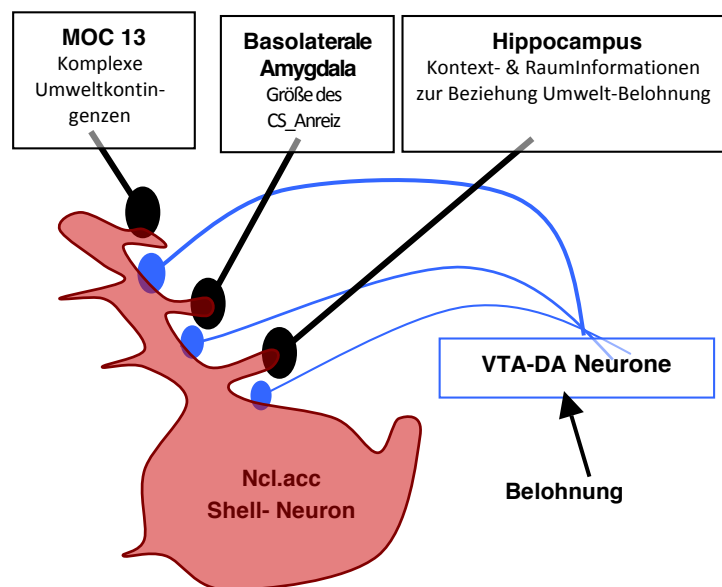


Abbildung 0-2: Integration des salienten Anreiz-Kontextes modifiziert nach Depue und Collins (1999, p. 501). Ncl.acc= Nucleus accumbens, MOC13 : medialer orbitofrontaler Cortex, BA 13.

Das neuronale Substrat der Facilitation wird aber in den Projektionsbahnen der VTA verortet, das alle Strukturen und Informationen im MOC-Netzwerk moduliert, so dass eine Erhöhung der Anreizmotivation, der Verhaltensaktivierung, der emotionalen, autonomen und hormonalen Emotionskomponenten sowie der kognitiven, arbeitsgedächtnisbezogenen Komponente erfolgen kann. Über Feedbackschleifen zwischen Nucleus accumbens, VTA, ventralem Pallidum und

MOC 13 kann ein motivationaler Zustand zeitlich aufrechterhalten werden. Auch Aktualisierungen werden innerhalb des Netzwerkes realisiert. So wird über Projektionen des Nucleus accumbens zum ventralen Pallidum und den mediodorsalen Thalamus die Information zu Verhaltenskontingenzen stetig aktualisiert und durch eine Rückmeldung des MOC and den Nucleus accumbens wiederum der gesamte motivationale Zustand neu definiert. Kurzum, es wird ein kontinuierliches Update der anreizmotivationalen Intensität, der Verstärkerprioritäten und der erwarteten Verhaltenskonsequenzen vollzogen.

ANHANG B: LEBENSLAUF

Der Anhang B Lebenslauf enthält persönliche Daten. Er ist deshalb nicht Bestandteil der Online-Veröffentlichung.

Anhang C: Publikationsliste

Original-
arbeiten
(peer-
reviewed)

- Chavanon, M.-L., Wacker, J., Leue, A., & Stemmler, G. (2007). Evidence for a dopaminergic link between working memory and agentic extraversion: An analysis for load-related changes in EEG alpha 1 activity. *Biological Psychology*, 74, 46-59.
- Chavanon, M. L., Wacker, J., & Stemmler, G. (2011). Rostral anterior cingulate activity generates posterior versus anterior theta activity linked to agentic extraversion. *Cognitive, Affective, and Behavioral Neuroscience*, 11(2), 172-185.
- Chavanon, M.-L., Wacker, J., & Stemmler, G. (submitted). Mechanisms of paradoxical drug effects: Dose- and time dependent effects of the selective D2 receptor blocker Sulpiride on posterior vs. anterior theta activity in agentic extraversion.
- Kemper, C.J., Leue, A., Wacker, J., Chavanon, M.-L., Hennighausen, E., & Stemmler, G. (2008). Agentic extraversion as a predictor of effort-related somatovisceral response. *Biological Psychology*, 78, 191-199.
- Leue, A., Chavanon, M.-L., Wacker, J., & Stemmler, G. (2009). On the differentiation of N2-components in an appetitive choice task: Evidence for the revised Reinforcement Sensitivity Theory. *Psychophysiology*, 46, 1244-1257.
- Wacker, J., Chavanon, M.-L., Leue, A., & Stemmler, G. (2008). Is running away right? New evidence for the BIS/BAS model of anterior asymmetry. *Emotion*, 8, 232-249.
- Wacker, J., Chavanon, M.-L., & Stemmler, G. (2006). Investigating the dopaminergic basis of extraversion in humans: A multilevel approach. *Journal of Personality and Social Psychology*, 91, 171-187.
- Wacker, J., Chavanon, M. L., Leue, A., & Stemmler, G. (2008). Is running away right? The behavioral activation-behavioral inhibition model of anterior asymmetry. *Emotion*, 8(2), 232-249.
- Wacker, J., Chavanon, M. L., Leue, A., & Stemmler, G. (2010). Trait BIS predicts alpha asymmetry and P300 in a go/no-go task. *European Journal of Personality*, 24(2), 85-105.
- Wacker, J., Chavanon, M.-L., & Stemmler, G. (2010). Resting EEG signatures of agentic extraversion: New results and meta-analytic integration. *Journal of Research in Personality*, 44, 167-179.

Buchbeiträge

Peper, M., & Chavanon, M.-L. (2011). The neuropsychology of punishment. In H. Kury & E. Shea (Eds), *Punitiveness: International Developments*. Bochum: Universitätsverlag Brockmeyer.

Kommentare

Chavanon, M.-L., Stemmler, G., & Wacker, J. (2008). A cognitive-affective extension to reinforcement sensitivity. *European Journal of Personality*. Invited peer comment on Smillie, L. D. "What is reinforcement sensitivity? Neuroscience paradigms for approach-avoidance processes in personality".

Tagungs-
beiträge
(Auswahl
publizierter
Abstracts)

Chavanon, M.-L. & Stemmler, G. (2006). Is there a dopaminergic link between working memory and agentic extraversion? *Journal of Psychophysiology*, 20(2), 113-114.

Chavanon, M.-L., Schlattmann, U., Wacker, J., Leue, A., & Stemmler, G. (2006). Annäherungs-Annäherungs-Konflikte in der frontalen Hemisphärenasymmetrie. In F. Lösel & D. Bender (Eds.), 45. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychologie in Nürnberg (pp. 55). Lengerich: Pabst Science Publishers.

Chavanon, M.-L., Wacker, J., Leue, A., & Stemmler, G. (2007). Frontal asymmetry during approach-approach conflict. In J. Hennig, M. Reuter, C. Montag, & P. Netter (Eds.), 13th Biennial Meeting of the International Society for the Study of Individual Differences (ISSID) Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychologie in Nürnberg (pp. 67-68). Göttingen: Hogrefe & Huber Publishers.

Chavanon M.-L., Leue A., Kemper C., & Stemmler, G. (2007). Agentic extraversion and mobilization of effort: Effects on autonomic activation components. *Psychophysiology*, 44, S13.

Chavanon, M.-L., Wacker, J., & Stemmer, G. (2009). Agentische Extraversion = Dopaminerge Extraversion? Hinweise zu Indikatoren und Mechanismen aus einer pharmakologischen EEG-Studie. In M. Schmitt, C. Altstötter-Gleich, A. Baumert, F. Dislich, C. Reither, N. Thomas, A. Zinkernagel (Eds.), Beiträge zur 10. Fachgruppentagung Differentielle Psychologie, Persönlichkeitspsychologie und Psychologische Diagnostik (p. 56). Lengerich: Pabst.

Chavanon, M.-L., Wacker, J., & Stemmler, G. (2009). Posterior versus frontal EEG theta activity as a biological marker for dopaminergic extraversion. *Psychophysiology*, 46, S71.

ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation

Die dopaminerge Verankerung der Extraversion:

Mechanismen und EEG-Indikatoren

selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Zudem wurde die Arbeit an keiner anderen Universität zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht.

Marburg, den 30.05.2011

Mira-Lynn Chavanon